

# **Kompositmaterialien aus biodegradierbaren Polymeren und keramischen Nanopartikeln für die additive Fertigung**

## **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
- Dr. rer. nat. -

vorgelegt von

**Jens Nelsen**

geboren in Viersen

Institut für Anorganische Chemie  
der  
Universität Duisburg-Essen

**2017**



**Für meine liebe**

**Oma Irmgard**

**\* 14. Juli 1933 † 25. Dezember 2016**

*„...wenn du von mir gehst  
mit deinem kleinen Koffer in der Hand  
verschwindest du in der Nebelwand  
und ein anderer nimmt dich an die Hand  
wenn du von mir gehst...“*

*Udo Lindenberg, Sänger*





Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von April 2014 bis Februar 2017 im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Matthias Epple am Institut für Anorganische Chemie der Universität Duisburg-Essen angefertigt.

1. Gutachter: Prof. Dr. Matthias Epple
2. Gutachter: Prof. Dr. Mathias Ulbricht

Vorsitzende: Prof. Dr. Bettina Siebers

Tag der Disputation: 24. Mai 2017



## **Danksagungen**

Diese Seiten seien allen Menschen gewidmet, die mir das Gelingen dieser Arbeit ermöglicht und mich in jeder Hinsicht unterstützt haben.

### **Ich danke...**

Herrn Prof. Matthias Epple für die Überlassung dieses interessanten und zukunftsorientierten Themas, seiner stetigen Unterstützung in jeder Hinsicht, Bereitschaft zur Diskussion und die Möglichkeit zur Teilnahme an einer Vielzahl an Workshops und Seminaren, die mich in viele schöne Ecken Deutschlands geführt haben.

Herrn Prof. Mathias Ulbricht herzlichst für die Übernahme des Korreferats.

Herrn Dr. Rafael Gentsch von der Evonik Industries AG für die zahlreichen Diskussionen und der Projektbetreuung.

Herrn Dr. Joachim Venzmer und der Evonik Industries AG für die Bereitstellung des Entschäumers.

Herrn Prof. Gerd Witt und Herrn Dr. Andreas Wegner für die Möglichkeit zur Durchführung der SLS-Druckversuche.

Frau Carola Fischer für ihre stete Hilfsbereitschaft, ihr offenes Ohr, ihrer ermunternden Worte und den Ratschlägen für jede Lebenslage.

Frau Sabine Kiefer für alle organisatorischen Angelegenheiten und ihr freundliches, tägliches „Guten Morgen“.

Frau Sabine Bollmann für die Organisation zur Vorstellung des 3D-Druckers im Rahmen der AC-Praktika.

Frau Dr. Kateryna Loza (REM) für die zahlreichen Stunden am Rasterelektronenmikroskop und Ihrer herzlichen, freundlichen Art.

Herrn Jürgen Gündel-Graber (†), Frau Viktoria Grasmik, Herrn Kevin Pappert und Herrn Alexander Rostek für die Anfertigung der Röntgenpulverdiffraktogramme.

Frau Veronika Hiltenkamp, Frau Kerstin Brauner und Herrn Robin Meya für die zahlreichen Calcium-Bestimmungen mittels AAS.

Frau Ursula Giebel für ihre herzliche Art und Hilfsbereitschaft.

Frau Brigitte Dietz für die Zusammenarbeit während der vielen Praktika.

Dr. Sabrina Daumann und Dr. Sven Range für die vielen Unterhaltsamen Gespräche.

Tatjana Ruks, Karolin Wey und Selina van der Meer für die fleißige und erfolgreiche Mitarbeit als SHK und die vielen unterhaltsamen Gespräche.

meiner Azubine Katrin Steiger und meinem Praktikanten Dominik Kreft für die tolle Unterstützung im Labor.

Dr. Gregor Dördelmann für das Angebot, bei ihm als SHK zu arbeiten, was meinen Beginn im AK Epple bedeutete, den ich definitiv nicht bereue.

der alltäglichen „Mittagspausen-Gruppe“ Alwina Lübke, Kevin Pappert, Viktoria Grasmik, Dr. Sabina Daumann, Alexander Rostek, Mathis Kopp, Selina van der Meer, Tatjana Ruks, Dr. Kateryna Loza, Karolin Wey, Leonardo Rojas, Carola Fischer und Sabine Kiefer für die unterhaltsamen Stunden.

Sebastian Kollenda, Sascha Büscher, Benjamin Schütze, Nataniel Bialas, Shabnam Hosseini, Dr. Oleg Prymak, Dr. Viktoriya Sokolova, Smail Boukercha und Dr. Wolfgang Meyer-Zaika für die gute Zusammenarbeit.

meinem Bruder Sven für das Korrekturlesen dieser Arbeit und seiner aufmunternden, aufbauenden und lustigen Art und Weise, die vieles einfacher gemacht hat.

Martin Schneider für seine Hilfe und Korrektur bei vielen „englischen“ Angelegenheiten und seine fortwährende jahrelange Freundschaft.

Thomas Görissen für die jahrelange Freundschaft und die vielen lustigen Abende.

meiner ganzen Familie für die unglaublich tolle Unterstützung in dieser Zeit, auch wenn manche Zeiten nicht so einfach waren.

meiner Freundin Sylwie für Ihre Liebe, Zuversicht und die aufbauenden Worte.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Theoretische Grundlagen</b>	<b>2</b>
2.1 Biomaterialien	2
2.1.1 Das humane Knochengewebe	2
2.1.2 Knochenersatzmaterialien	5
2.1.3 Calciumphosphate	7
2.1.4 Biodegradierbare Polymere	9
2.1.5 Kompositmaterialien	12
2.2 Emulsionen und Entschäumer	13
2.2.1 Emulsionen	13
2.2.2 Entschäumer	14
2.3 Kolloidchemische Grundlagen	17
2.3.1 Sterische Stabilisierung von Kolloiden	18
2.3.2 Elektrostatische Stabilisierung und die DLVO Theorie	20
2.4 Additive Fertigungsverfahren	23
<b>3. Geräte und Methoden</b>	<b>27</b>
3.1 Rasterelektronenmikroskopie (REM)	27
3.2 Energiedispersive Röntgenspektroskopie (EDX)	28
3.3 Röntgendiffraktometrie (XRD)	29
3.4 Infrarotspektroskopie (IR)	30
3.5 Thermogravimetrie (TG)	30

3.6 Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC) _____	31
3.7 Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) _____	32
3.8 Mechanische Analysemethoden _____	32
<b>4. Experimenteller Teil _____</b>	<b>34</b>
4.1 Synthese der Polymer-Keramik-Mikrokompositpartikel _____	34
4.1.1 Lösungsmittelverdampfungsmethode _____	35
4.1.1.1 PLLA,- PDLLA,- PLDLLA,- PLLGA-Keramik-	
Mikrokompositpartikel _____	35
4.1.1.2 PCL-nano-HAP-Mikrokompositpartikel _____	36
4.1.1.3 Modifizierte Synthese der PCL-nano-HAP-70:30-	
Mikrokompositpartikel _____	37
4.1.2 Lösungsmitteldiffusionsmethode _____	39
4.1.2.1 PCL,- PLLCL-Keramik-Mikrokompositpartikel _____	39
4.2 Bestimmung der Rieseigenschaften (Geschwindigkeit, Hausner-Wert, Carr-	
Index) der Mikrokompositpulver _____	42
4.3 Herstellung von zylinderförmigen und quaderförmigen Presslingen _____	43
4.4 Durchführung der Zellkulturexperimente mit MC3T3-Zellen _____	45
4.4.1 Proliferation _____	45
4.4.2 Zytotoxische Untersuchungen mittels MTT-Test _____	45
4.5 Durchführung der Degradationsuntersuchungen _____	46
4.5.1 Beschleunigte Degradation bei 70 °C _____	46
4.5.2 Langzeitdegradation bei 37 °C _____	47
4.6 Durchführung der mechanischen Untersuchungen _____	48

<b>5. Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>50</b>
5.1 Synthese und Charakterisierung der Polymer-Keramik-Mikrokompositpartikel	50
5.1.1. Charakterisierung der anorganischen Komponenten	52
5.1.2 Synthese der Polylactid-Mikrokompositpartikel über eine Lösungsmittelverdampfungsmethode	54
5.1.2.1 PLLA-Keramik-Mikrokompositpartikel	56
5.1.2.2 PDLLA-Keramik-Mikrokompositpartikel	65
5.1.2.3 PLDLLA-Keramik-Mikrokompositpartikel	72
5.1.2.4 PLLGA-Keramik-Mikrokompositpartikel	79
5.1.3 Synthese der PCL- und PLLCL-Mikrokompositpartikel über eine Lösungsmitteldiffusionsmethode	83
5.1.3.1 PCL-Keramik-Mikrokompositpartikel	84
5.1.3.1.1 Kleine PCL-Keramik-Mikrokompositpartikel	84
5.1.3.1.2 Große PCL-Keramik-Mikrokompositpartikel	86
5.1.3.2 PLLCL-Keramik-Mikrokompositpartikel	91
5.1.4 Synthese der PCL-nano-HAP-Mikrokompositpartikel über eine Lösungsmittelverdampfungsmethode	93
5.1.4.1 PCL-nano-HAP-Mikrokompositpartikel	93
5.1.4.2 PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpartikel über eine modifizierte Lösungsmittelverdampfungsmethode	103
5.2 Rieseigenschaften der Mikrokompositpulver	111
5.3 Zellkulturexperimente unter Verwendung der MC3T3-Zelllinie	114
5.4 Mechanische Untersuchungen von heißgepressten Formkörpern	118
5.5 Degradationsexperimente von heißgepressten Formkörpern	121

5.5.1 Beschleunigte Degradation (70 °C) von zylinderförmigen Presslingen _____	121
5.5.2 Langzeitdegradation (37 °C) von zylinderförmigen Presslingen _____	125
5.5.3 Langzeitdegradation (37 °C) von quaderförmigen Presslingen _____	149
5.6 Additive Fertigung des PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpulvers mittels SLS _____	154
5.6.1 Charakterisierung des verwendeten Pulvers _____	154
5.6.2 Selektives Lasersintern des PCL-nano-HAP-70:30- Mikrokompositpulvers _____	161
<b>6. Zusammenfassung _____</b>	<b>166</b>
<b>7. Summary _____</b>	<b>169</b>
<b>8. Literatur _____</b>	<b>172</b>
<b>9. Anhang _____</b>	<b>182</b>
9.1 Abkürzungsverzeichnis _____	182
9.2 Verwendete Chemikalien _____	185
9.3 Publikationsliste _____	186
9.4 Lebenslauf _____	188
<b>10. Eidesstattliche Erklärung _____</b>	<b>189</b>



## 1. Einleitung

Die Entwicklung und Anwendung von Knochenersatzmaterialien sind stetig wachsende Forschungsgebiete.<sup>[1]</sup> Infolge von Knochenbrüchen oder Tumorresektionen, was einen Verlust von Knochengewebe zur Folge hat, werden Knochenersatzmaterialien eingesetzt, um Knochendefekte aufzufüllen, um so fehlendes Knochengewebe zu ersetzen.<sup>[2-5]</sup> Eingesetzte Materialien können zur Substitution eingesetzt werden oder die Neubildung von Knochengewebe induzieren. Hierzu eignen sich Materialien aus biokompatiblen Polymeren, die nicht degradieren, wie beispielsweise PMMA, oder Kompositmaterialien auf Basis biodegradierbarer Polymere und verschiedener anorganischer Komponenten wie Calciumphosphat oder Calciumcarbonat.<sup>[6, 7]</sup> Der Weg zur Entwicklung und Herstellung solcher Materialien ist lang und erfordert das Zusammenspiel vieler wissenschaftlicher Gebiete wie Chemie, Biologie, Ingenieurwissenschaften und Medizin. Aufgrund des komplexen Aufbaus der Knochen ist die naturgetreue Nachahmung dieses Biomaterials schwer, und der Wunsch nach patientenspezifischen Implantaten wächst stetig.<sup>[8-11]</sup> Die Anfertigung von spezifischen, genau für den Defekt passenden Implantaten, kann über additive Fertigungsverfahren (engl. *Additive Manufacturing*) realisiert werden.<sup>[12, 13]</sup> Die in dieser Arbeit durchgeführte additive Fertigungsverfahren ist das pulverbasierte selektive Lasersintern (SLS).

Im Rahmen eines Industrieprojekts stand die Entwicklung eines Kompositpulvers auf Basis von biodegradierbaren Polyestern als organischer Komponente und Hydroxylapatit- und Calcit-Nanopartikeln als anorganischer Komponente im Vordergrund. Zur Überprüfung der Eignung, um als potentielles Kompositmaterial für Knochenersatzmaterialien über additive Fertigungsverfahren eingesetzt werden zu können, wird das Kompositpulver hinsichtlich Partikelgröße, thermisches und biologisches Verhalten, Rieselfähigkeit und mechanischen Eigenschaften untersucht. Die anorganischen Komponenten werden verwendet, um die Biokompatibilität und mechanischen Eigenschaften zu verbessern, sowie eine mögliche Abpufferung saurer Hydrolyseprodukte, die aus der Degradation von Polylactiden resultieren, zu ermöglichen. Aufgrund der unterschiedlichen Löslichkeiten der Polymere in den verwendeten Lösungsmitteln können verschiedene Emulsionstechniken zur Synthese der Mikrokompositpulver angewendet werden. Auf Grundlage aller Ergebnisse wird eine Zusammensetzung ausgewählt, um für den Prozess des selektiven Lasersinterns in großem Maßstab (500 g) hergestellt zu werden.

## 2. Theoretische Grundlagen

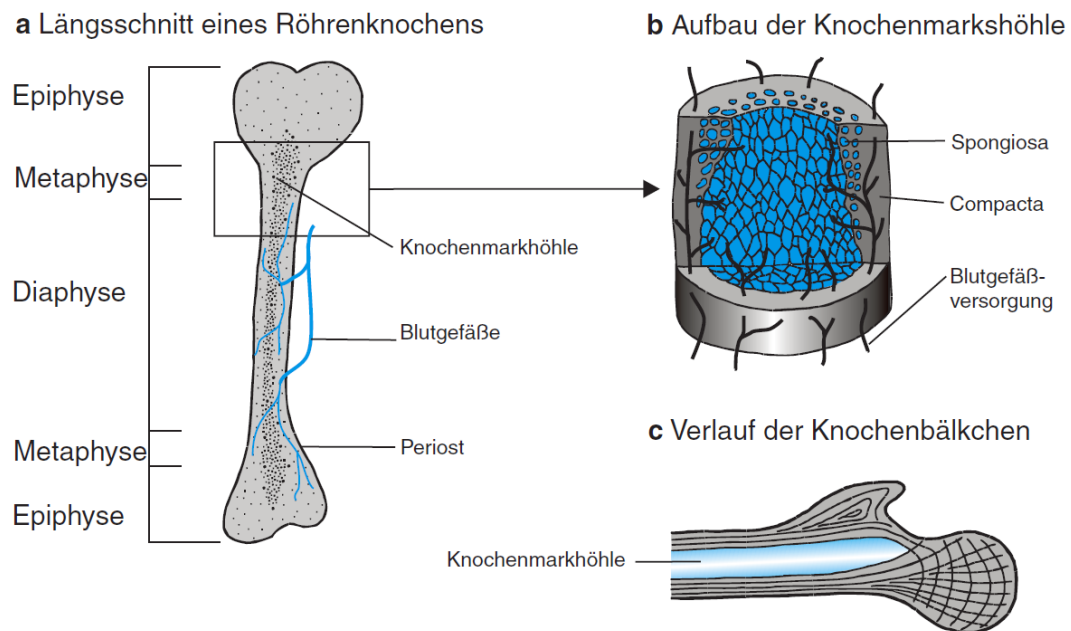
### 2.1 Biomaterialien

Der Begriff „Biomaterial“ bezeichnet ein Material, das in der Lage ist, im menschlichen Körper eine Funktion zu übernehmen, wenn diese vom körpereigenen Material nicht mehr übernommen werden kann.<sup>[14]</sup> Der biomedizinische Einsatz des Materials erfordert hohe Anforderungen in Bezug auf die mechanische, chemische und biologische Kompatibilität. Aufgrund dessen bedarf es fachübergreifender Zusammenarbeit zwischen Chemikern, Biologen, Medizinern und Ingenieuren, um passende Materialien zu entwickeln.<sup>[15, 16]</sup> Die Biokompatibilität ist die bedeutendste Eigenschaft eines Biomaterials und beschreibt dessen Auswirkung auf das umliegende Gewebe. Nach *Osborn* lässt sich werkstoffspezifisch die Biokompatibilität eines Biomaterials in biotolerant, bioinert oder bioaktiv klassifizieren.<sup>[17, 18]</sup> Titan mit einer glatten Oberfläche kann als bioinert klassifiziert werden, da es zwar biologisch unbedenklich ist, jedoch in keine mechanische Wechselwirkung mit dem umliegenden Knochengewebe tritt. Die biologische Aktivierung durch Kopplung von Biomolekülen (beispielsweise Knochenwachstumsfaktoren wie BMP-2)<sup>[19, 20]</sup> an die Titanoberfläche würde zu einem bioaktiven Werkstoff führen. Für die Entwicklung synthetischer Biomaterialien stehen neben der mechanischen Stabilität weitere grundlegende Anforderungen im Vordergrund, wie beispielsweise die Bildung poröser Strukturen, um eine Anreicherung von Knochengewebe in diesen zu erzielen. Hier sei jedoch gesagt, dass es einer gewissen Affinität zwischen Knochen und Material bedarf, um ein Einwachsen zu erreichen.<sup>[2]</sup> Induziert das Material zudem das Einwachsen von Knochengewebe, so weist das Material osteokonduktive Eigenschaften (Leitschieneneneffekt) auf.<sup>[2, 16, 21]</sup> Osteoinduktive Materialien stimulieren hingegen umliegende Stammzellen zur Differenzierung in Knochenzellen (Osteoblasten).<sup>[2, 16]</sup>

#### 2.1.1 Das humane Knochengewebe

Im menschlichen Körper befinden sich über 200 Knochen, die für die Stabilität und Beweglichkeit verantwortlich sind.<sup>[22]</sup> Aufgrund ihres Erscheinungsbildes und funktionelle Eigenschaften kann der humane Knochen in folgende fünf Gruppen unterteilt werden: Röhrenknochen (Oberschenkel- und Oberarmknochen), platte Knochen (Rippen, Schulterblätter etc.), kurze Knochen (Handwurzelknochen), irreguläre Knochen (Gesichtsschädel- und Wirbelknochen) und Sesambeine (Knochen zur Stabilisierung

des Sehnenverlaufs).<sup>[22]</sup> Neben den oben genannten Funktionen dient die Knochenmatrix auch als Speichereinheit für Calcium und Phosphat. Zudem findet im Knochenmark die Blutbildung statt (Hämatopoese).<sup>[23]</sup> Die Knochenmatrix besteht aus anorganischen und organischen Komponenten sowie einem gewissen Anteil an Wasser (ca. 10 %). Die anorganische Matrix (50-70 %) besteht hauptsächlich aus Calciumphosphat in Form von substituiertem Hydroxylapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ; HAP). Die organische Matrix (30-50 %) setzt sich aus vielen unterschiedlichen organischen Bestandteilen zusammen, wie beispielsweise Kollagen (Typ-I), Osteozyten, Lipiden, Osteoblasten und Fibroblasten.<sup>[24-26]</sup> Abbildung 1 verdeutlicht den schematischen Aufbau am Beispiel eines Röhrenknochens.

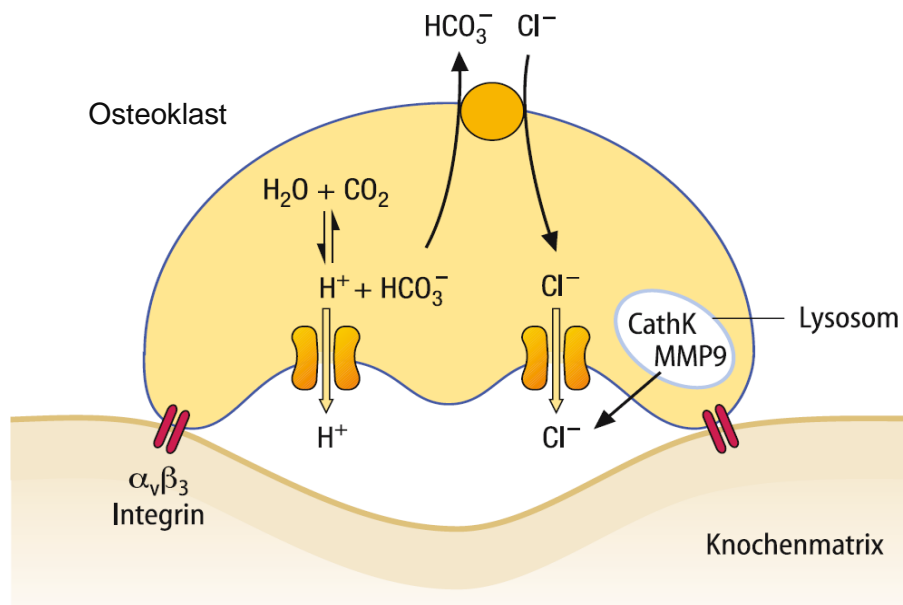


**Abbildung 1:** Schematischer Aufbau eines Röhrenknochens. (a) Längsschnitt mit charakteristischen Bereichen (b) vergrößerter Ausschnitt der Knochenmarkshöhle (c) Verlauf der Trabekel (Knochenbälkchen).<sup>[22]</sup>

Die Bildung von Knochengewebe (Ossifikation) ist ein sehr komplexer Vorgang. Die desmale und enchondrale Ossifikation sind zwei mögliche Wege zur Generierung von Knochengewebe. Die desmale oder direkte Ossifikation verläuft über eine sofortige Differenzierung mesenchymaler Zellen zu knochenbildenden Zellen (Osteoblasten).<sup>[27]</sup> Dieser Weg der Knochenneubildung findet nur in wenigen Bereichen statt, wie z.B. bei der Bildung des Schädelknochens. Die enchondrale Ossifikation ist die häufigste, aber auch komplexere, Art zur Neubildung von Knochengewebe. Zu Beginn differenzieren Mesenchymzellen zu Knorpelzellen, die zu einem späteren Zeitpunkt zu hypertrophen

## 2. Theoretische Grundlagen

Zellen werden, was in einer Mineralisierung der Chondrozyten resultiert.<sup>[27]</sup> Vaskularisierung führt zum Eindringen verschiedener Zellen, beispielsweise Chondroklasten, die restlichen Knorpel abbauen und Osteoblasten, die zur endgültigen Ossifikation führen.<sup>[22, 27]</sup> Der Knochen ist ein dynamisches System zwischen Knochenneubildung und -abbau. Der Beginn der Knochenresorption ist die Anlagerung eines Osteoklasten (knochenabbauende Zelle) an die Oberfläche des Knochens (Abbildung 2), wobei es zu einer Ausbildung eines Bereiches kommt (Kompartiment), in dem die Knochenresorption stattfindet. Die Anbindung des Integrins  $\alpha_v\beta_3$  führt zu einer Abdichtung dieses Bereichs.<sup>[27, 28]</sup> Integrine sind Transmembranproteine, die einen Verbund zwischen zwei Zellen oder einer Zelle und der extrazellulären Matrix ausbilden. Da die anorganischen Bestandteile der Knochenmatrix säurelöslich sind, findet im abgeschlossenen Kompartiment eine Erniedrigung des pH-Wertes statt. Dies erfolgt durch die sogenannte Protonen-ATPase im Osteoklasten, die Protonen aus der Zelle in das Kompartiment sezernieren kann (Abbildung 2). Die durch die Abgabe der Protonen auftretenden Ladungsunterschiede werden durch den Chlorid-Kanal aufrechterhalten (Ladungsaustausch mit Chlorid-Ionen). Damit der pH-Wert im Osteoklasten selbst stabil bleibt, findet ein stetiger Austausch zwischen Hydrogencarbonat und Chlorid statt.<sup>[22, 27, 29]</sup>



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung des Mechanismus zum Knochenabbau durch Osteoklasten<sup>[27]</sup>

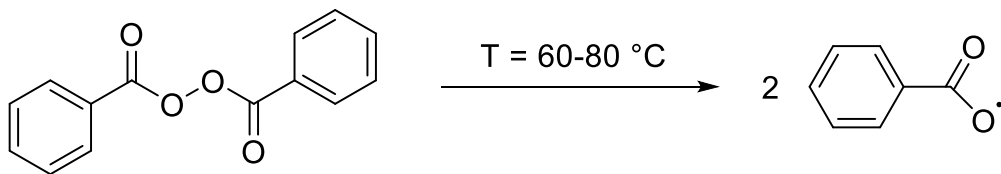
### 2.1.2 Knochenersatzmaterialien

Die Entfernung eines Tumors im Knochen oder inflammatorische Effekte nach Implantation einer Prothese können zu Knochendefekten führen, die mit geeigneten Knochenersatzmaterialien aufgefüllt werden müssen, um eine Neubildung oder Einwachsen von Knochengewebe zu erreichen.<sup>[2]</sup> Die Klassifikation der natürlichen Knochenersatzmaterialien (organisch-biologischen Ursprungs) kann wie folgt erfolgen. Betrachtet man die Herkunft, so lassen sich Knochenersatzmaterialien in autologen, allogenen oder xenogenen Knochenersatz einteilen.<sup>[16]</sup> Wenn das Knochentransplantat vom Patienten selbst stammt, beispielsweise Knochengewebe aus dem Beckenkamm (lat. *Crista iliaca*), wird von autologem Knochenersatz gesprochen. Dieser wird in der Literatur aufgrund seiner hervorragenden Biokompatibilität als der „goldene Standard“ beschrieben.<sup>[30]</sup> Jedoch ergeben sich auch hieraus Nachteile für den Patienten in Form von Entnahmeoperationen (körperliche Belastung, Infektionsrisiko).<sup>[14]</sup> Die Transplantation von nichtkörpereigenem, aber humanem Knochengewebe, führt zum allogenen Knochenersatz. Vorteil dieser Variante ist, dass die transplantierte Knochensubstanz im Allgemeinen eine gute Verträglichkeit im biologischen Sinne aufzeigt. Nachteile ergeben sich jedoch durch erhöhte Infektionsrisiken (Bakterien, Viren) oder auch infolge auftretender Immunreaktionen. Die Verwendung von xenogenem Knochenersatz bezeichnet die Transplantation von tierischem Knochengewebe. Die im Vergleich geringen Kosten und hohe Verfügbarkeit des xenogenen Materials sind zwar von Vorteil, jedoch stellt hier das stark erhöhte Infektionsrisiko einen großen Nachteil dar. Xenogenes Material findet erst nach sorgfältiger Sterilisation im klinischen Einsatz Verwendung.<sup>[16]</sup> Den Knochenersatzmaterialien organisch biologischen Ursprungs stehen anorganische Materialien wie Metalle oder Calciumphosphat (siehe Kapitel 2.1.3), Polymere (siehe Kapitel 2.1.4) oder Kompositmaterialien (siehe Kapitel 2.1.5) gegenüber. Aufgrund ihrer hohen mechanischen Stabilität und guten Biokompatibilität werden Metalle, insbesondere Titan, Tantal und Legierungen wie beispielsweise NiTi (Nickel-Titan-Legierung, Formgedächtnislegierung, bekannt unter dem Namen Nitinol<sup>®</sup>) als Werkstoff für die Endoprothetik eingesetzt.<sup>[31]</sup> Da Metalle nicht degradieren, resultiert daraus ein lebenslanger Verbleib im Körper des Patienten. Wie schon erwähnt, werden neben metallischen Knochenersatzmaterialien, synthetisch hergestellte Polymere eingesetzt. Ein etabliertes synthetisches polymeres Knochenersatzmaterial, das Polymethylmethacrylat (PMMA), wurde 1933 durch Röhm & Haas marktfähig. Heute ist es besser bekannt unter dem Namen Plexiglas<sup>®</sup> und ist kommerziell erhältlich.<sup>[32]</sup>

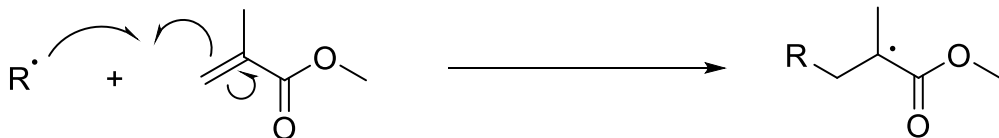
## 2. Theoretische Grundlagen

PMMA wird vorwiegend über radikalische Polymerisationsreaktionen des Monomerbausteins Methacrylsäuremethylester hergestellt.<sup>[18, 32]</sup> Aufgrund seiner guten Biokompatibilität und mechanischen Eigenschaften findet PMMA Anwendung im Bereich der Medizin. Beispielsweise wird es in der Zahnchirurgie als Zahnersatz- oder Zahnfüllungsmaterial eingesetzt.<sup>[18]</sup> Im Bereich der Endoprothetik kommt PMMA als Knochenzement zum Einsatz. In diesem Fall befindet sich das PMMA zwischen Femurknochen und Prothesenschaft. Zum einen soll es als „Kleber“ wirken, um eine Stabilisierung des Schaftes zu gewährleisten. Zum anderen sorgt es für eine bessere Kraftübertragung zwischen Knochen und Prothese.<sup>[33-36]</sup> Kugeln aus PMMA können zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung<sup>[37, 38]</sup>, beispielsweise von Gentamycin als Antibiotikum, oder für die Behandlung von Knochendefekten eingesetzt werden.<sup>[2, 39]</sup> Abbildung 3 zeigt die radikalische Polymerisation zum Polymethylmethacrylat.

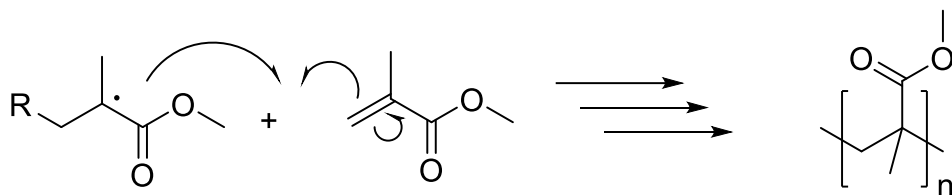
### 1. Thermische Zersetzung des Photoinitiators und Radikalbildung



### 2. Kettenstartreaktion



### 3. Kettenwachstums- und Kettenabbruchreaktionen führen zum PMMA



**Abbildung 3:** Reaktionsschema zur radikalischen Polymerisation des Monomers Methylmethacrylat zum PMMA.

### 2.1.3 Calciumphosphate

Calciumphosphate werden durch Kombination der oxidischen Verbindungen der Elemente Calcium und Phosphor und ggf. Wasser gebildet. Der größte Teil der Calciumphosphate zeigt geringe bis gar keine Löslichkeit in Wasser, jedoch sind alle säurelöslich.<sup>[15]</sup> Die Calciumsalze der Orthophosphorsäure ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) werden Calciumorthophosphate genannt und sind die anorganische Hauptmineralkomponente des humanen Hartgewebes (Knochen und Zähne). Aufgrund der biologischen Bedeutung der Orthophosphate ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) wird auf die Pyro- ( $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ ) und Polyphosphate ( $(\text{PO}_3)_n^{n-}$ ) hier nicht weiter eingegangen.<sup>[15]</sup> Die Orthophosphorsäure kann in verschiedenen Protolysestufen vorliegen. In Abhängigkeit vom pH-Wert liegen Dihydrogenphosphat ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ), Hydrogenphosphat ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) oder Phosphat ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) in wässriger Lösung vor.<sup>[40]</sup> Wegen ihrer hervorragenden Biokompatibilität und osteokonduktiven Eigenschaften bilden Calciumphosphate ein hervorragendes Biomaterial für den Knochenersatz.<sup>[2, 15]</sup> Chemisch betrachtet liegen die Calciumphosphate im menschlichen Körper in Form von nichtstöchiometrischen Apatitphasen vor. Durch Einbau von Ionen wie Magnesium ( $\text{Mg}^{2+}$ ), Natrium ( $\text{Na}^+$ ) oder Carbonat ( $\text{CO}_3^{2-}$ ) in das Hydroxylapatit-Kristallgitter ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ; HAP) wird „biologischer Apatit“ oder auch „Dahllit“ genannt, erhalten.<sup>[15]</sup> Da der in Knochen und Zähnen enthaltene „biologische Apatit“ dem Hydroxylapatit sehr ähnlich ist, wird bereits eine große Anzahl an Knochenersatzmaterialien auf Hydroxylapatit-Basis verwendet. Hydroxylapatit wird als aktive, biologische Beschichtung auf Implantaten, beispielsweise Hüftprothesen oder Zahnimplantaten, eingesetzt.<sup>[15, 41, 42]</sup> Dördelmann *et al.* konnten zeigen, dass die Verkapselungseffizienz hydrophiler Biomoleküle in eine Matrix aus PLGA durch Zusatz von Calciumphosphat-Nanopartikeln gesteigert werden konnte.<sup>[43, 44]</sup> Zur Einteilung und Benennung der stöchiometrischen Calciumphosphatphasen wurde als Parameter das molare Calcium-zu-Phosphor-Verhältnis (Ca/P) festgelegt. Die gefundenen Ca/P-Verhältnisse dieser Phasen liegen zwischen 0,5-2,0. Allgemein kann gesagt werden, dass mit kleiner werdendem Ca/P-Verhältnis die sauren Eigenschaften und die Wasserlöslichkeit zunehmen.<sup>[45]</sup> In Tabelle 1 werden die biologisch relevanten Calciumorthophosphate aufgelistet.

## 2. Theoretische Grundlagen

**Tabelle 1:** Biologisch relevante Calciumorthophosphate.<sup>[15, 46, 47]</sup>

Ca/P	Bezeichnung	Summenformel
0,5	Monocalciumphosphat-Monohydrat (MCPM)	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$
0,5	Monocalciumphosphat-Anhydrit (MCPA)	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)$
1,0	Dicalciumphosphat-Dihydrat (DCPD, Brushit)	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
1,0	Dicalciumphosphat-Anhydrit (DCPA, Monetit)	$\text{CaHPO}_4$
1,33	Octacalciumphosphat (OCP)	$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
1,5	$\alpha$ -Tricalciumphosphat ( $\alpha$ -TCP)	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
1,5	$\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP)	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
1,2-2,2	Amorphes Calciumphosphat (ACP)	$\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$
1,5-1,67	Calcium-defizitärer Hydroxylapatit (CDHA)	$\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ ( $0 < x < 1$ )
1,67	Hydroxylapatit (HA)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
2,0	Tetracalciumphosphat (TTCP)	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$

DCPD ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) ist in pathologischen Verkalkungen wie beispielsweise Blasensteinen und Zahnsteinen zu finden.<sup>[48]</sup> Im medizinischen Bereich kommt es als Calciumphosphatzement zum Einsatz.<sup>[49, 50]</sup> Des Weiteren wird es zur Kariesprophylaxe in Zahnpasta mit fluoridhaltigen Verbindungen wie NaF verwendet.<sup>[51]</sup> OCP ( $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) tritt als Vorstufe bei der Bildung des thermodynamisch stabileren Hydroxylapatits, oder des Calcium-defizitären Hydroxylapatits, auf.<sup>[15, 52]</sup> ACP ( $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ) ist ein häufig entstehendes Zwischenprodukt, wenn Calciumphosphate aus wässriger Lösung mittels Fällungsreaktionen hergestellt werden.<sup>[53]</sup> In Abhängigkeit der Fällungsbedingungen (pH-Wert, Konzentration von Calcium oder Phosphat) kann die Zusammensetzungen des ACPs variiert werden. Es wurden ACP-Phasen beschrieben, die Ca/P-Verhältnisse von 1,18 bis 2,5 aufzeigten.<sup>[15, 54]</sup> CDHA ( $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ ) entsteht über Umwandlungsprozesse aus in kochendem Wasser gefälltem OCP oder ACP. Da es sich beim CDHA um eine nicht-stöchiometrische Calciumphosphatphase handelt, werden bei der Fällung anwesende Fremdionen in das Kristallgitter eingebaut. HAP ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) ist bei pH=7 die stabilste Calciumorthophosphatphase, da dieses die schlechtesten Lösungseigenschaften aufweist. Bei 25 °C beträgt die Löslichkeit von HAP in Wasser  $3 \cdot 10^{-4} \text{ g L}^{-1}$ .<sup>[15, 55]</sup>

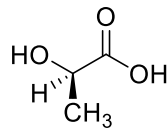


### 2.1.4 Biodegradierbare Polymere

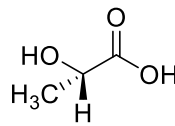
In den 60er Jahren begann der medizinische Einsatz von synthetisch hergestellten Polymeren.<sup>[18, 56]</sup> Anwendungen für nicht-resorbierbare Polymere sind beispielsweise der Einsatz von Polyethylen (PE) in der Hüftgelenkendoprothetik, Polymethylmethacrylat (PMMA) als Knochenzement oder Polytetrafluorethylen (PTFE) als Gefäßimplantat.<sup>[18]</sup> Biodegradierbare Polymere werden z.B. als temporäres Nahtmaterial oder als Osteosyntheseplatten in der Kieferchirurgie eingesetzt.<sup>[18, 57, 58]</sup> Die Herstellung synthetischer Polymere verläuft über verschiedene Polymerisationsreaktionen wie radikalische Polymerisationen<sup>[59]</sup>, Übergangsmetallkatalysierte Polymerisationen<sup>[60]</sup> oder Polykondensationen bzw. -additionen.<sup>[18, 57]</sup> Zur Klasse der biodegradierbaren Polymere gehören Polyester wie Polylactide oder Polyglykolide, Polyanhydride oder Polyorthoester, wobei die wichtigste Gruppe den Polylactiden zuzuordnen ist. Damit biodegradierbare Polymere zugänglich für den Stoffwechsel im Organismus werden, müssen diese in ausreichend kleiner Form vorliegen, was durch verschiedene Degradationsmechanismen erreicht werden kann. Der vorherrschende Mechanismus ist dabei die hydrolytische Degradation.<sup>[18]</sup> Das entscheidende Kriterium ist dabei die Diffusion von Wasser in die Polymermatrix. Das Wasser lagert sich dabei an die Esterbindung in der Polymerkette und spaltet diese unter Bildung saurer Produkte. Bei Polylactiden ist das Endprodukt der sauren Hydrolyse die Milchsäure. Diese Art der Degradation kann durch Säuren und Basen katalysiert werden, wodurch diese sich somit selbst katalysiert (Autokatalyse).<sup>[18, 61, 62]</sup> Polylactide und -glykolide gehören zur Gruppe der Poly( $\alpha$ -hydroxysäuren). Diese werden vorwiegend über katalysierte Ringöffnungspolymerisationen bei Temperaturen von 140-180 °C und mittels Zinn-Katalysatoren hergestellt.<sup>[63, 64]</sup> Als Monomer für die Synthese von Polylactiden wird das ringförmige Lactid eingesetzt, welches zuvor durch Dimerisierung von Milchsäure erstellt wird. Da Milchsäure entweder als *D*-Milchsäure oder *L*-Milchsäure vorliegen kann (Stereoisomere), ergibt sich eine hohe Anzahl an Kombinationen, die letztendlich die Struktur des resultierenden Polylactids bestimmen. Abbildung 4 zeigt die beiden Stereoisomere der Milchsäure, die durch Fermentation<sup>[65]</sup> gewonnen werden können, sowie die Molekülstrukturen des Lactids, die aus verschiedenen Dimerisierungen der Milchsäure resultieren.

## 2. Theoretische Grundlagen

### 1. Stereoisomere der **Milchsäure**

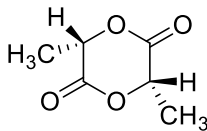


*L*-Milchsäure

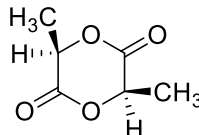


*D*-Milchsäure

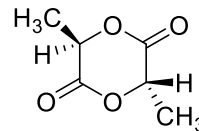
### 2. Dimerisierung verschiedener Kombinationen der Milchsäure führen zum gewünschten **Lactid**



*D,D*-Lactid



*L,L*-Lactid



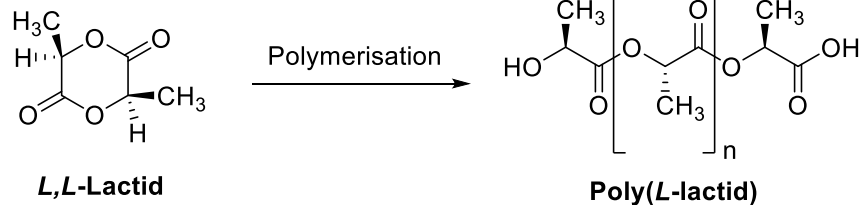
*D,L*-Lactid

**Abbildung 4:** Strukturen der Milchsäure und Lactide nach Gupta.<sup>[66]</sup> Stereoisomere der Milchsäure (oben), Stereoisomere des Lactids, die aus verschiedenen Kombinationen der Milchsäure zugänglich sind (unten).

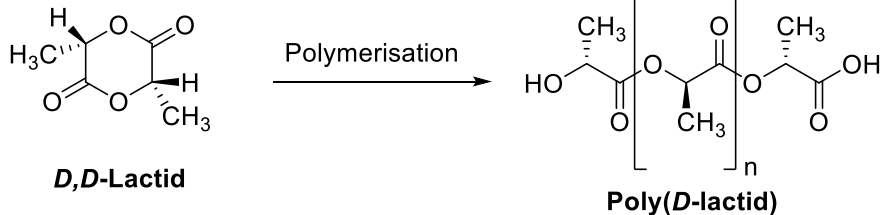
Die in dieser Arbeit verwendeten Polylactide sind das Poly(*L*-lactid) (PLLA; Kombination von ausschließlich *L,L*-Lactid), das Poly(*D,L*-lactid) (PDLLA; Kombination von *D,D*- und *L,L*-Lactid) und das Copolymer Poly(*L*-lactid-*co-D,L*-lactid) (PLDLLA), das aus der Kombination von *D,D*- und *L,L*-Lactid durch stereoselektive Polymerisation synthetisiert werden kann. Copolymere bestehen aus zwei oder mehr unterschiedlichen Monomereinheiten. Daraus ergeben sich viele mögliche Anordnungen der Monomere untereinander, wie beispielsweise die Anordnung als Blockcopolymer (längere Abfolgen eines Monomers).<sup>[32]</sup> Ein Vorteil der genannten zahlreichen Kombinationen führt zu unterschiedlichen Eigenschaften hinsichtlich mechanischer Kenngrößen oder Degradierbarkeit. Das PLLA weist aufgrund seiner symmetrischen Anordnung der Methylgruppen (isotaktisch) im Polymerrückgrat eine hohe Kristallinität auf, was in einer langsamen Degradation resultiert (Abbauzeit 18-24 Monate).<sup>[7, 67, 68]</sup> Aufgrund der unregelmäßigen Anordnung der Seitenketten (ataktisch) im PDLLA lässt sich der amorphe Charakter dieses Polymers beschreiben. Der amorphe Charakter zeigt sich in einer schnellen Degradation (Abbauzeit 12-16 Monate).<sup>[7]</sup> Abbildung 5 veranschaulicht die Darstellung von Poly(*L*-lactid), Poly(*D*-lactid) und Poly(*D,L*-lactid). In den letzten Jahrzehnten wurden eine Reihe an Copolymeren auf der Basis von Milchsäure und Glykolsäure hergestellt, die in zahlreichen medizinischen Bereichen Anwendung fanden (kontrollierte Wirkstofffreisetzung bis hin zur Gentherapie).<sup>[69, 70]</sup> Dabei nahm das

Copolymer PLGA im Bereich der Wirkstofffreisetzung (*drug delivery system*) den wichtigsten Platz ein.<sup>[69, 71]</sup> Nach der hydrolytischen Degradation des PLGA werden die beiden entstandenen Monomere (Milchsäure und Glykolsäure) für metabolische Abbaumechanismen zugänglich. Die Milchsäure wird beispielsweise über den Citratzyklus metabolisiert, während die Glykolsäure enzymatisch abgebaut wird.<sup>[72, 73]</sup> Ein Problem der Degradation der bisher beschriebenen Polyester ergibt sich aus den sauren Eigenschaften der entstandenen Milchsäure oder Glykolsäure. Falls ein Abführen nicht in kurzer Zeit stattfindet, führt eine lokale Absenkung des pH-Wertes zu Schädigungen des Gewebes oder Auflösung des Knochens (Osteolyse).<sup>[2, 74]</sup> In Kapitel 2.1.5 werden Lösungsansätze für dieses Problem beschrieben.

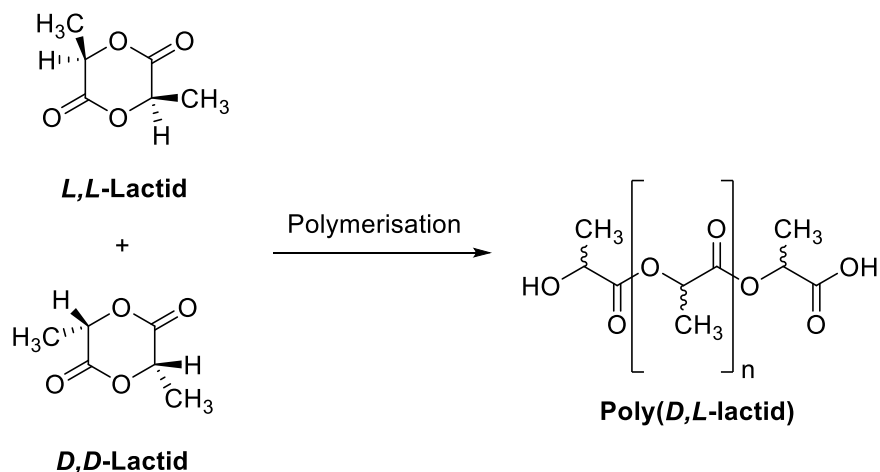
Polymerisation von **L,L-Lactid** zum **Poly(L-lactid)**



Polymerisation von **D,D-Lactid** zum **Poly(D-lactid)**



Polymerisation von **L,L-Lactid** und **D,D-Lactid**



**Abbildung 5:** Schematische Darstellung zur Herstellung von Poly(L-lactid), Poly(D-lactid) und Poly(D,L-lactid) nach Dördelmann.<sup>[44]</sup>

## 2. Theoretische Grundlagen

Die Synthese des Polycaprolactons (PCL) erfolgt aus dem Monomer  $\epsilon$ -Caprolacton über kationische oder anionische Polymerisation. Zur Herstellung von Copolymeren wie Poly(L-lactid-co-caprolacton) (PLLCL) werden den Polymerisationsreaktionen beispielsweise Zinn- oder Magnesium-Katalysatoren zugesetzt. Die Degradation von PCL verläuft sehr langsam, aber wie auch beim PLLA geschieht diese über die hydrolytische Spaltung der Esterbindung.<sup>[75, 76]</sup> Nach 2-4 Jahren wurde die vollständige Degradation von PCL *in vitro* und *in vivo* beobachtet.<sup>[18, 75, 77]</sup>

### 2.1.5 Kompositmaterialien

Wie im vorherigen Kapitel beschrieben, führt die Degradation von biodegradierbaren Polymeren zu einer lokalen pH-Wert-Erniedrigung am Ort der Transplantation, was zur Gewebeschädigung und Osteolyse führen kann.<sup>[2, 78]</sup> Aufgrund dieser Problematik führt die alleinige Verwendung von Polymeren als Knochenersatzmaterialien zu keiner adäquaten Lösung. Ein bereits vielfach und erfolgreich in der Literatur beschriebener Ansatz ist die Verwendung von Kompositmaterialien.<sup>[7, 79]</sup> Ein Kompositmaterial setzt sich aus zwei oder mehreren Materialien zusammen, deren Kombination weitere Vorteile im Vergleich zu den einzelnen Komponenten eröffnet. Eine Lösung für die oben beschriebene Problematik ist die Verwendung von Kompositmaterialien aus biodegradierbaren Polymeren (Polylactid, Polyglycolid) und biokompatiblen basischen anorganischen Füllstoffen auf der Basis von Calciumphosphat und Calciumcarbonat, um eine mögliche Abpufferung der durch Hydrolyse entstandenen Abbauprodukte zu erzielen.<sup>[6, 80-84]</sup> Schiller *et al.* konnten zeigen, dass Calciumphosphat nicht im physiologischen pH-Bereich (ca. 7,4) abpuffert, sondern erst die Zugabe von Calciumcarbonat eine Abpufferung im physiologischen pH-Bereich erzielt.<sup>[6]</sup> Nicht nur die Kontrolle über den pH-Wert ist ein Vorteil der Kompositmaterialien, sondern auch eine Steigerung der mechanischen Eigenschaften im Vergleich zum reinen Polymer.<sup>[85, 86]</sup>

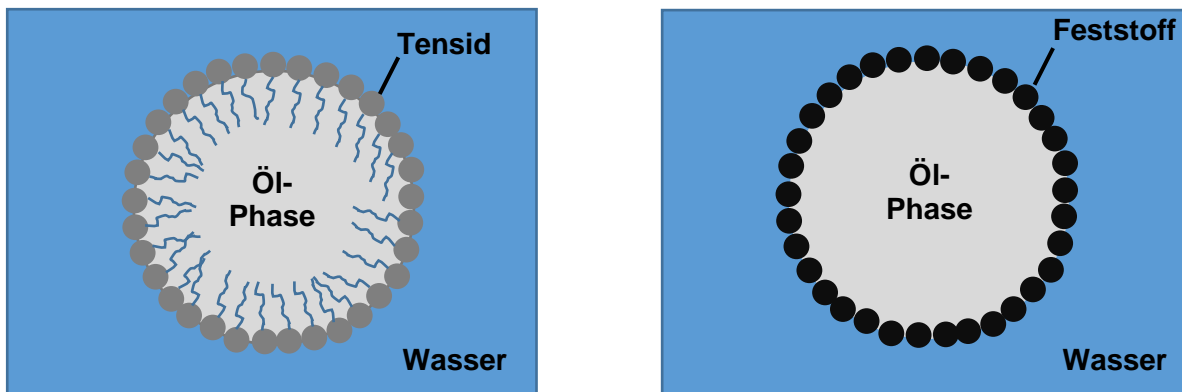
## 2.2 Emulsionen und Entschäumer

### 2.2.1 Emulsionen

Unter einer Emulsion versteht man ein fein verteiltes Gemisch von zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten. Eine Flüssigkeitsphase bildet Tröpfchen (dispergierte Phase), die in der anderen Phase fein verteilt sind (kontinuierliche Phase, Dispersionsmittel).<sup>[87, 88]</sup> Je nach chemischer Natur der Phasen kann eine Unterteilung in dispergierte Phase und kontinuierliche Phase stattfinden. Stellen die wässrige Phase das Dispersionsmittel und die Öl-Phase die dispergierte Phase dar, so beschreibt man dieses System als Öl-in-Wasser-Emulsion (O/W-Emulsion). Im umgekehrten Fall spricht man von Wasser-in-Öl-Emulsion (W/O).<sup>[89]</sup> Es existieren noch weitere Emulsions-Klassen wie Wasser-in-Öl-in-Wasser-Emulsionen (W/O/W) die in der kosmetischen Industrie<sup>[90]</sup> genutzt werden, oder wie Dördelmann *et al.* zeigten, zur Verkapselung von Biomolekülen wie DNA oder siRNA herangezogen werden können.<sup>[43]</sup> Emulsionen stellen ein thermodynamisch instabiles System dar, welches ohne Hilfe von grenzflächenaktiven Substanzen (Tenside, Emulgatoren) sofort zur Koaleszenz neigt (Zusammenfall der Emulsion).<sup>[91]</sup> Die Tröpfchen in Emulsionen zeigen breite Größenverteilungen und sind somit polydispers, was in mittleren Teilchendurchmessern von 100 nm bis 1 mm resultiert. Aufgrund der breiten Größenverteilung können Emulsionen in Abhängigkeit vom mittleren Durchmesser, milchig-trüb (große Tröpfchen) oder klar (kleine Tröpfchen) erscheinen. Dies lässt sich mit der unterschiedlichen Streuung des einfallenden sichtbaren Lichts an den Tröpfchen erklären. Die Herstellung von Emulsionen erfordert die Bildung neuer Grenzflächen, was durch Rühren, Schütteln oder Ultraschall erreicht werden kann. Je geringer die Grenzflächenspannung ist, desto schneller kann die Emulsion gebildet werden. Grundsätzlich muss Grenzflächenenergie aufgewendet werden, um dies zu erreichen. Da das System einem kleinsten Energiezustand entgegenstrebt, erfolgt eine spontane Entmischung von Emulsionen, falls diese nicht stabilisiert werden.<sup>[87]</sup> Um eine Stabilisierung zu erreichen, kann die Zugabe von Tensiden oder grenzflächenaktiven Polymeren wie beispielsweise Polyvinylalkohol (PVA) oder Polyethylenimin (PEI) erfolgen. *W. D. Bancroft* erkannte den Zusammenhang zwischen verwendetem Emulgator und der daraus resultierender Emulsions-Klasse (O/W oder W/O).<sup>[87, 92]</sup> Die sogenannte *Bancroftsche Regel* besagt, dass nach Zugabe eines Emulgators diejenige Phase das Dispersionsmedium darstellt, in der der Emulgator besser löslich ist.<sup>[92]</sup> Eine weitere Klasse von Emulsionen sind die nach *S.U. Pickering* benannten *Pickering-Emulsionen*.<sup>[93-95]</sup> Diese Emulsionen werden nicht durch Tenside

## 2. Theoretische Grundlagen

stabilisiert, sondern durch Feststoffe wie z.B.  $\text{SiO}_2$ - oder  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Nanopartikel (siehe Abbildung 6).<sup>[94, 96, 97]</sup>



**Abbildung 6:** Schematische Darstellung der Emulsionsstabilisierungen (A) Stabilisierung über Tenside (B) Stabilisierung über Feststoffpartikel (*Pickering*-Emulsion).

Da bei Emulsionen und Dispersionskolloiden die gleichen stabilisierenden Faktoren vorliegen, wird zur Betrachtung der verschiedenen Stabilisierungsmechanismen von Emulsionen auf die Kapitel 2.3.1 und 2.3.2 verwiesen.

### 2.2.2 Entschäumer

Ein Schaum kann als disperses System verstanden werden, in dem eingeschlossene Gasphasen (disperse Phase) in einer Flüssigkeit (kontinuierliche Phase) dispergiert sind, wobei diese durch Flüssigkeitslamellen untereinander abgegrenzt werden. Wie auch bei Emulsionen strebt das System einer Verringerung der Grenzfläche (hier zwischen der Gas- und Flüssigkeitsphase) an, um so eine Energieverringerung zu erlangen.<sup>[98-100]</sup> Daher bilden sich stabile Schäume erst, wenn grenzflächenaktive Substanzen anwesend sind. Die Bildung von Schäumen, besonders in technischen Prozessen, ist meist mit Nachteilen verbunden. Es gibt verschiedene Wirkungsweisen, wie Entschäumer eingesetzt werden können. Diese reichen von der mechanischen Zerstörung des Schaums mit Propellern oder Ultraschall<sup>[101]</sup> bis hin zum Einbringen thermischer Energie, um durch Verdunstung von Flüssigkeit ein Kollabieren der Lamellen zu erreichen. Den größten Anteil machen jedoch die chemischen Entschäumer aus. Im Folgenden wird nur die Wirkungsweise von chemischen Entschäumer beschrieben, die physikalische Effekte ausnutzen, um den Schaum zu zerstören.<sup>[98]</sup> Der hier beschriebene Mechanismus wird als heterogene Schaumzerstörung bezeichnet. Am häufigsten werden in der Industrie Antischaummittel auf Polydimethylsiloxan-Basis verwendet.

Aufgrund ihrer chemischen Struktur (polare und unpolare Bereiche in der Molekülstruktur) können diese effektiv zur Schaumzerstörung in wässrigen- und nicht-wässrigen Schäumen verwendet werden. Mithilfe der drei folgenden postulierten Mechanismen kann die Schaumzerstörung von Silikonöl-basierten Entschäumern beschrieben werden, wobei nur auf den erstgenannten Mechanismus näher eingegangen wird:<sup>[98, 102]</sup>

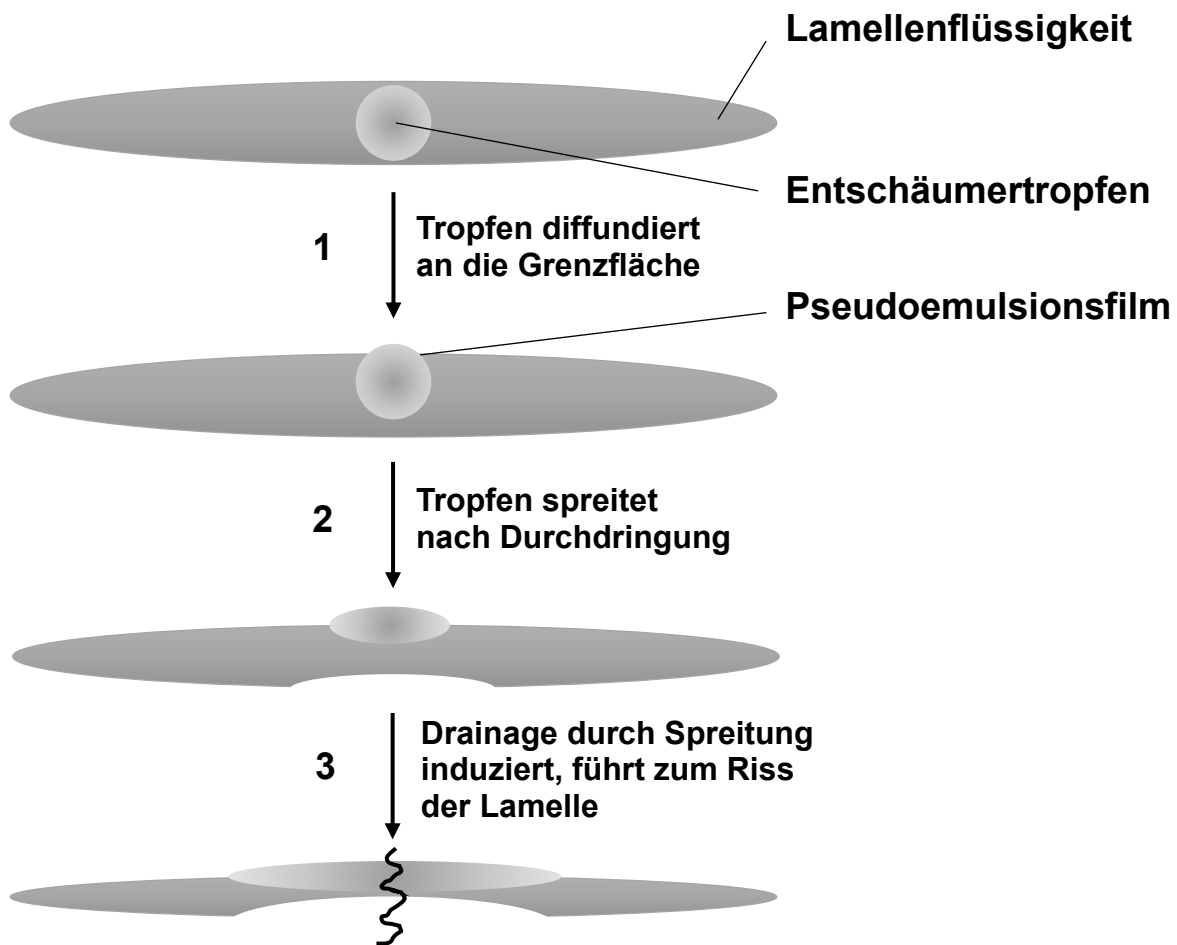
- *Spreading-fluid entrainment*
- *Bridging-stretching*
- *Bridging-dewetting*

Die Schaumzerstörung des „*Spreading-fluid entrainment*“-Mechanismus beruht auf der Zerstörung der Gas-Flüssigkeits-Grenzfläche (Lamelle) aufgrund von Spreitungsvorgängen der Entschäumertropfen. Nach Zugabe des Entschäumers (meist als Emulsion) dringt dieser durch Diffusionsprozesse an die Lamellengrenzfläche. Zur Durchdringung des Entschäumertropfens dürfen kinetische Barrieren (elektrostatische Abstoßung, van der Waals Wechselwirkung) nicht zu hoch sein und sogenannte thermodynamische Eindring- und Spreitungskoeffizienten ( $E$  bzw.  $S$ ) positive Werte annehmen, damit ein Durchdringen des Pseudoemulsionsfilms<sup>[98, 100]</sup> (Schicht zwischen Entschäumertropfen und Lamellenoberfläche) möglich wird (siehe Gleichung 1 und 2).<sup>[98, 102]</sup>

$$E = \sigma_{\text{Lamellenflüssigkeit}} + \gamma_{\text{Lamellenflüssigkeit/Entschäumer}} - \sigma_{\text{Entschäumer}} \quad \text{Gleichung 1}$$

$$S = \sigma_{\text{Lamellenflüssigkeit}} - \gamma_{\text{Lamellenflüssigkeit/Entschäumer}} - \sigma_{\text{Entschäumer}} \quad \text{Gleichung 2}$$

Dabei bedeuten  $E$  und  $S$  den Eindring- bzw. Spreitungskoeffizienten,  $\sigma$  die Oberflächenenergie und  $\gamma$  die Grenzflächenenergie. Zeigt der Spreitungskoeffizient  $S$  einen positiven Wert, so erfolgt Spreitung des auf der Lamellenoberfläche befindlichen Entschäumertropfens. Dies resultiert in einer Impulsübertragung auf Schichten innerhalb der Lamellenflüssigkeit, was zur Bildung von Strömungen in verschiedenen Schichten der Lamelle führt. Je nach Tiefe der gebildeten Schichtenströmung kann die Spreitung des Entschäumertropfens dann zu einem Riss der Lamelle und letztendlich zu deren Kollabieren führen. Zu einem besseren Verständnis werden die beschriebenen Schritte in Abbildung 7 illustriert.<sup>[98]</sup>

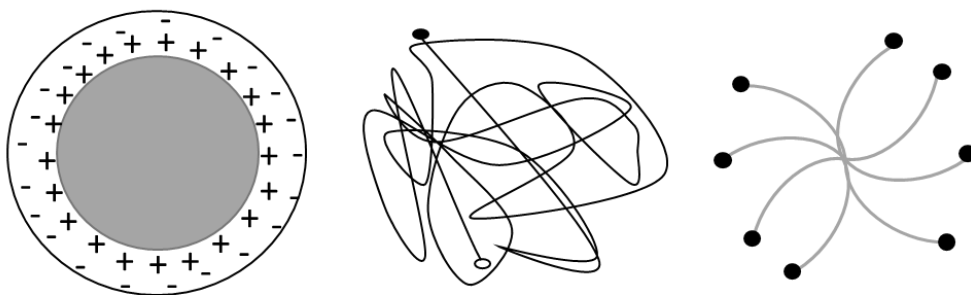


**Abbildung 7:** Schematische Wirkungsweise des Entschäumers durch den „Spreading-fluid entrainment“-Mechanismus nach *Penz*.<sup>[98, 102]</sup>



### 2.3 Kolloidchemische Grundlagen

Kolloid-disperse Systeme sind physikalisch-chemisch betrachtet ein Grenzzustand, wobei die untere Grenze den Übergang zu molekularen Dimensionen und die obere Grenze den Übergang zu makroskopischen Dimensionen beschreibt. Wie schon erwähnt, sind die Grenzen nicht fest definiert, sondern betrachten einen gewissen Bereich. Eine mögliche Definition, welche die mittlere Größe der Teilchen in einem kolloidalen System beschreibt, liegt zwischen 1-500 nm. *H. Staudinger* teilte kolloidale Systeme in Klassen ein, woraus sich die Klassifizierungen in Dispersionskolloide, Assoziationskolloide und Molekülkolloide ergaben. Dispersionskolloide, auch lyophile Kolloide genannt, bezeichnen Systeme, in denen ein Stoff (disperse Phase) fein verteilt in einem Dispersionsmittel (kontinuierliche Phase) vorliegt. Diese Systeme sind vorwiegend polydispers, die Partikel weisen also untereinander unterschiedliche Größenverteilungen oder andere Strukturmerkmale auf. Assoziationskolloide sind Aggregate aus Tensidmolekülen (amphiphile Moleküle), welche sich durch reversible und freiwillige Zusammenlagerung zu Mizellen verbinden.<sup>[103, 104]</sup> Unter Molekülkolloiden versteht man Systeme, in denen Makromoleküle im Dispersionsmittel dispergiert sind. Trotz der hohen Anzahl ( $10^3$ - $10^9$ ) von kovalent gebundenen Atomen darf der Begriff des kolloidalen Systems verwendet werden, da die Makromoleküle in geknäulter Form vorliegen und so der kolloidalen Größenordnung entsprechen.<sup>[103]</sup> Abbildung 8 zeigt vereinfachte Strukturschemata der zuvor beschriebenen Kolloide.



**Abbildung 8:** Dispersionskolloid (links); Molekülkolloid (mittig); Mizellkolloid (rechts) nach *Dörfler*.<sup>[103]</sup>

Ein weiterer Naturwissenschaftler, der sich im 20. Jahrhundert der Kolloidwissenschaft widmete, war *W. Ostwald*.<sup>[105]</sup> Er ordnete kolloidale Systeme auf Grund ihres Aggregatzustandes des Dispersionsmittels und der dispersen Phase ein. Aus dieser Klas-

## 2. Theoretische Grundlagen

sifizierung entstanden prägende Begriffe wie Dispersionen, Emulsionen, Suspensionen, Schäume, Aerosole etc., welche auch heute noch Verwendung finden. In Tabelle 2 sind diese unterschiedlichen Systeme mit Beispielen dargestellt.<sup>[89, 103, 105]</sup>

**Tabelle 2:** Unterschiedliche kolloidale Systeme.

Aggregatzustand des Dispersions- mittels	Aggregatzustand der dispersen Phase	Bezeichnung	Beispiel
fest	fest	Feststoffgemisch/ Gemeenge	Granit
fest	flüssig	feste Emulsion	Butter
fest	gasförmig	poröser Körper, fester Schaum	ausgehärteter Isolierschaum
flüssig	fest	Suspension	Kalkmilch
flüssig	flüssig	Emulsion	Milch
flüssig	gasförmig	Schaum	Seifenschaum
gasförmig	fest	Aerosol	Rauch
gasförmig	flüssig	Aerosol	Nebel

### 2.3.1 Sterische Stabilisierung von Kolloiden

Auf Grund der geringen Größe und der feinen Verteilung der Partikel in kolloidalen Systemen besitzen die Partikel individuelle Eigenschaften, welche gesondert betrachtet werden müssen. Die Stabilität von Kolloiden ist maßgebend von der Grenzfläche, die sie umgibt, abhängig. Eine wichtige Größe ist die spezifische Grenzfläche  $A_s$ , welche das Verhältnis zwischen der Grenzfläche  $A_i$  und dem Volumen  $V_i$  beschreibt.<sup>[103]</sup> Sie ist definiert als

$$A_s = \frac{A_i}{V_i} \text{ cm}^{-1}.$$

**Gleichung 3**

Die Kenntnis über die spezifische Grenzfläche ist von großer Bedeutung, da mit der Steigerung der spezifischen Oberfläche eine Erhöhung der Grenzflächenenergie, bezogen auf eine Volumeneinheit, einhergeht. Da bei den oben genannten Vorgängen (siehe Tabelle 2) die spezifische Grenzfläche erhöht wird, erkennt man, dass zur Schaffung von neuen Oberflächen viel Energie benötigt wird.<sup>[103]</sup> Wie aus Gleichung 3 ersichtlich ist, weisen Kolloide sehr große Oberflächen im Vergleich zur Volumenphase

auf, weswegen sie thermodynamisch instabil sind. Diese thermodynamische Instabilität führt zur Separation der beteiligten Phasen (Alterungsprozess).<sup>[106, 107]</sup> Thermodynamisch kann diese Instabilität auf Grund der Änderung der freien Enthalpie  $dG$  durch Veränderung der Oberfläche  $d\sigma$  beschrieben werden (Gleichung 4). Die freie Enthalpie ist definiert als

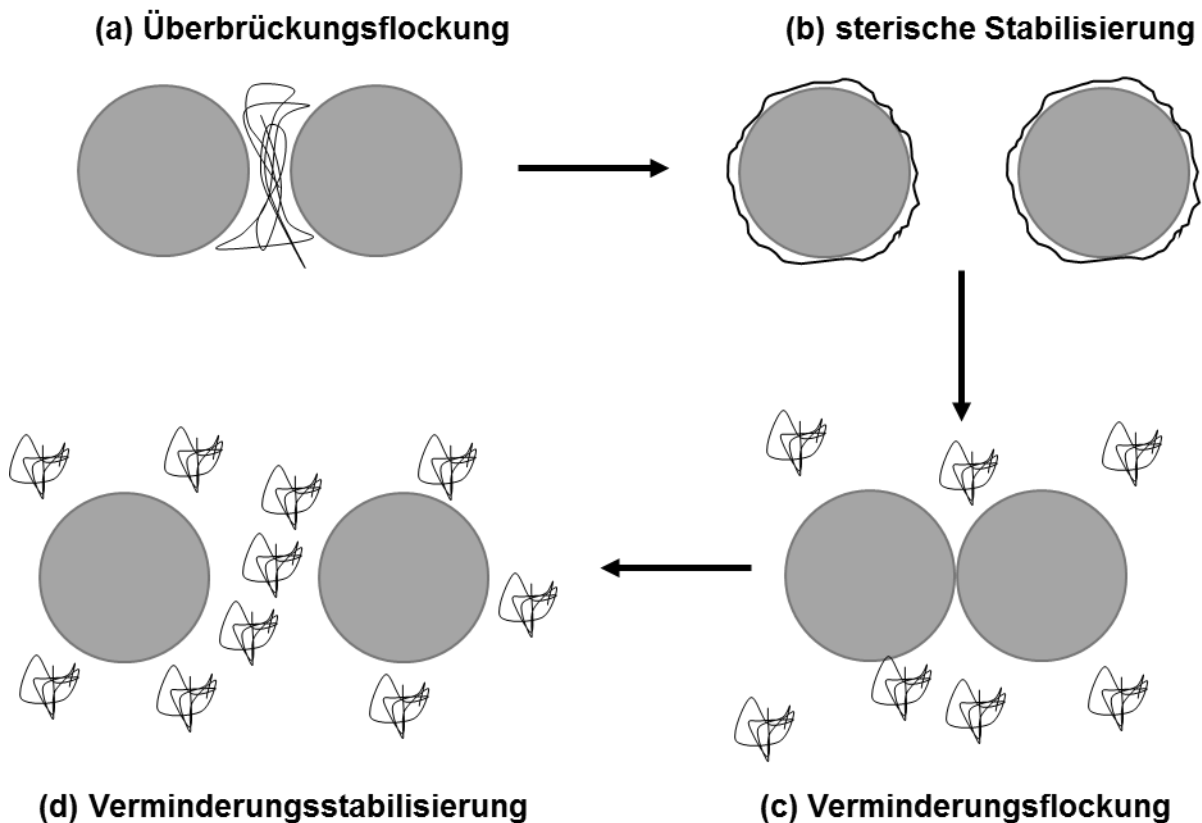
$$dG = \gamma d\sigma.$$

**Gleichung 4**

Dabei bedeuten  $dG$  die Änderung der freien Enthalpie,  $d\sigma$  die Änderung der Oberfläche und  $\gamma$  die Grenzflächen- oder Oberflächenspannung.

Aus dieser Betrachtung folgt, dass mit kleiner werdender Oberfläche ( $d\sigma < 0$ ) auch die Änderung der freien Enthalpie kleiner wird ( $dG < 0$ ) und folglich die Agglomeration freiwillig abläuft. Auf Grund der Tatsache, dass Kolloide existieren, muss eine kinetische Hemmung der thermodynamisch bevorzugten Agglomeration entgegenwirken. Der nachfolgende Abschnitt befasst sich mit der Erklärung der kinetischen Stabilisierung von Kolloiden sowie der Theorie, die die Stabilität mittels repulsiven und attraktiven Wechselwirkungen beschreibt.<sup>[106, 107]</sup>

Eine Möglichkeit, den Zerfall der Dispersionen zu verhindern, ist die sterische Stabilisierung der Partikel. Diese sterische Stabilisierung von Dispersionskolloiden kann durch makromolekulare Verbindungen wie z.B. Polyvinylalkohol (PVA), Polyethylenimin (PEI) oder durch niedermolekulare Tenside erreicht werden. Experimentelle Untersuchungen ergaben, dass sterische Stabilisierung mit Hilfe makromolekularer Verbindungen effizientere Ergebnisse liefert als durch niedermolekulare Tenside. Die niedermolekularen Adsorptionsschichten, die zur Stabilisierung der Kolloide führen, können auf unterschiedliche Weise in Wechselwirkung treten. So können sich die Moleküle in den Adsorptionsschichten gegenseitig durchdringen, tangential komprimieren, stauchen oder desorbieren.<sup>[103, 108]</sup> Wichtig bei der Stabilisierung mit Polymeren ist die Menge der eingesetzten Polymerkonzentration. In Abbildung 9 wird das Zusammenspiel zwischen Polymerkonzentration und Stabilisierung illustriert.



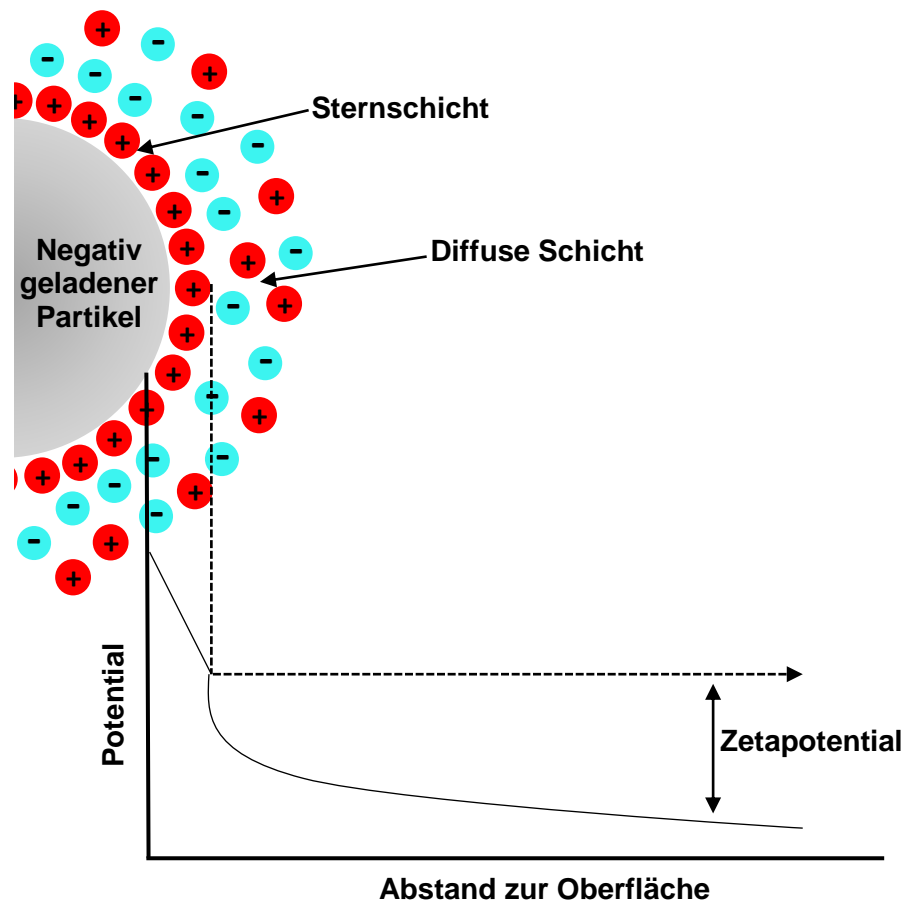
**Abbildung 9:** Auswirkung der Polymerkonzentration auf die Stabilisierung: a) Überbrückungsflockung, b) sterische Stabilisierung, c) Verminderungsflockung, d) Verminderungsstabilisierung.<sup>[103]</sup>

Werden zu niedrige Polymerkonzentrationen eingesetzt, ergibt sich eine Überbrückungsflockung der kolloidalen Teilchen. Im Bereich mäßiger Polymerkonzentrationen folgt sterische Stabilisierung der Kolloide und eine Erhöhung der Polymerkonzentration führt zur Verminderungsflockung. Im Bereich sehr hoher Polymerkonzentrationen folgt Verminderungsstabilisierung der Dispersion.

### 2.3.2 Elektrostatische Stabilisierung und die DLVO Theorie

Die kinetische Stabilisierung von Kolloiden kann mit der elektrochemischen Doppelschicht erklärt werden, welche anhand des Stern-Modells illustriert wird. Werden Kolloide in wässrigem Medium dispergiert, so entsteht auf der Oberfläche eine Ladung, welche häufig als Ladungswolke bezeichnet wird. Diese Ladungswolke wird durch Anlagerung von Gegenionen aufgehoben. Durch Anlagerung der Gegenionen bildet sich die elektrochemische Doppelschicht. Diese besteht aus der Stern-Schicht, die starr und stark gebunden ist, und einer äußeren locker gebundenen diffusen Schicht. In der starren Schicht verläuft der Potentialabfall linear, während er in der diffusen Schicht

exponentiell abfällt. Diese Potentialdifferenz wird als Zetapotential definiert und gibt die elektrostatische Stabilität der Nanopartikel wieder. Kolloidale Lösungen können als elektrostatisch stabil beschrieben werden, wenn das Zetapotential Werte größer als +30 mV bzw. kleiner als -30 mV aufweist.<sup>[109]</sup> In Abbildung 10 werden der schematische Aufbau der elektrischen Doppelschicht sowie die Potentialverläufe in den einzelnen Schichten gezeigt.<sup>[110-112]</sup>



**Abbildung 10:** Schematische Darstellung der elektrischen Doppelschicht.

Die effektive Dicke  $\lambda_D$  der elektrochemischen Doppelschicht kann mit dem Modell von Debye beschrieben werden. Sie entspricht einem Potentialabfall auf  $1/e$ . Die Stabilität lyophober Kolloide (Dispersionskolloide) wird durch die DLVO-Theorie, welche ab 1939 bis 1945 von Derjagin, Landau, Verwey und Overbeek erarbeitet wurde, beschrieben. Mit ihr können die Wechselwirkungen zwischen den Teilchen einer Dispersion beschrieben werden und Vorhersagen über die Stabilität der Dispersion, also ob die Teilchen ausflocken oder koagulieren, getroffen werden. Diese Wechselwirkungen sind von repulsiver ( $E_r$ ; elektrostatische Energie) und attraktiver ( $E_A$ ; Van-der-Waals-Energie) Natur.

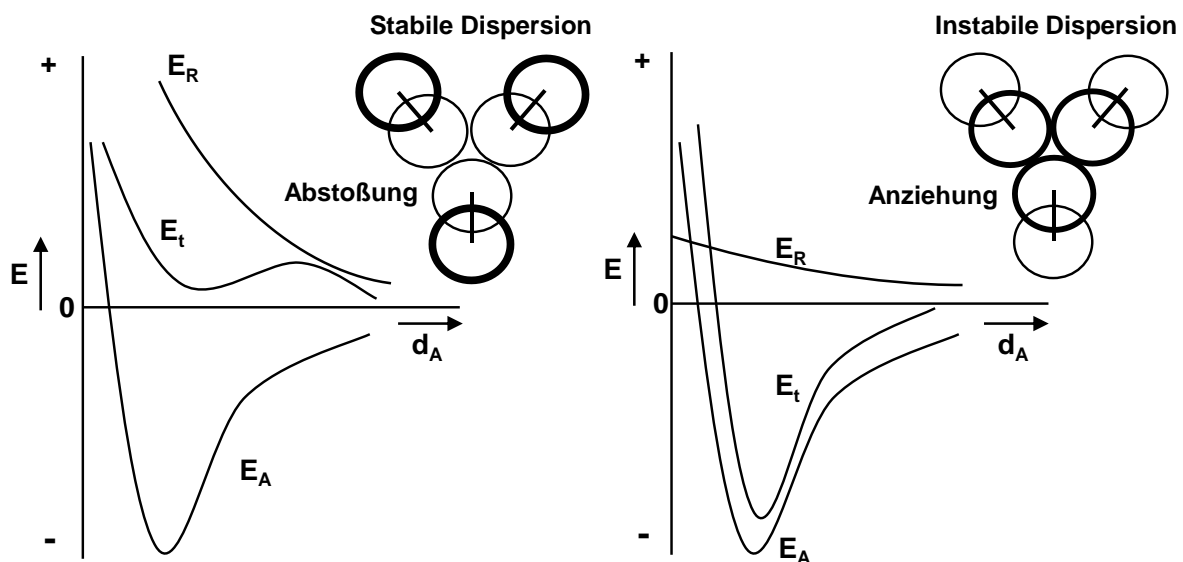
## 2. Theoretische Grundlagen

Die Gesamtenergie  $E_t$  ergibt sich nach *Hamaker* aus der Summe der beiden Energien  $E_r$  und  $E_A$ . In Gleichung 5 beschreibt  $d_A$  den Abstand zwischen den Teilchen.<sup>[103, 113]</sup>

$$E_t(d_A) = E_A(d_A) + E_R(d_A)$$

**Gleichung 5**

In Abbildung 11 sind Potential-Abstandsfunctionen, welche aus Gleichung 5 resultieren, aufgetragen. Wichtig zur Interpretation dieser Functionen ist die Kenntnis über die Vorzeichen, welche die einzelnen Graphen aufweisen. Da Energie zur Teilchenannäherung aufgebracht werden muss, besitzen Abstoßungsenergien ( $E_r$ ) definitionsgemäß ein positives Vorzeichen und Anziehungsenergien ( $E_A$ ) in Folge eines freiwerdenden Energiebetrags ein negatives Vorzeichen.



**Abbildung 11:** Darstellung von Potential-Abstandsfunctionen nach *Dörfler* (links) stabile Dispersion,  $E_t$  ist positiv (rechts) instabile Dispersion,  $E_t$  ist negativ.<sup>[103]</sup>

In Abbildung 11 (links) ist eine Potential-Abstandsfunction dargestellt, die eine stabile Dispersion beschreibt. Die große Ausdehnung der elektrochemischen Doppelschicht bewirkt, dass die repulsiven Energien  $E_r$  den attraktiven Energien  $E_A$  überlegen sind, was zu durchweg positiven Gesamtenergiewerten  $E_t$  führt. Dies bedeutet, dass zur Koagulation Energie aufgewendet werden müsste und so die Dispersion stabil ist. Abbildung 11 (rechts) tritt die Situation ein, dass die Teilchen in der Dispersion koagulieren. Daraus folgt, dass der Einfluss der elektrochemischen Doppelschicht nun so klein

geworden ist, dass die van-der-Waals-Kräfte überwiegen und zum Zerfall der Dispersion führen. Dies geht aus der Gesamtenergiekurve hervor, welche negative Werte aufzeigt.

## 2.4 Additive Fertigungsverfahren

In der heutigen Zeit ist der Begriff „3D-Drucken“ einer breiten Schicht der Gesellschaft bekannt. In den Medien wird er oftmals als Oberbegriff für additive Fertigungsverfahren verwendet, was aber im technologischen Sinne nicht richtig ist. Der „3D-Druck“ selbst stellt nur eine mögliche Methode von vielen dar.<sup>[114-116]</sup> Der korrekte Begriff für diese Technologien ist der der „additiven Fertigung“ (engl. *Additive Manufacturing* (AM)).<sup>[114]</sup> In Tabelle 3 werden einige dieser Technologien, zu denen somit auch der „3D-Druck“ gehört, dargestellt und beschrieben.<sup>[114, 117, 118]</sup> Ihnen ist allen gemeinsam, dass die Erzeugung von Bauteilen schichtweise erfolgt. Dies bedeutet ein lokales Zusammenfügen von Material, wo lediglich das Bauteil entstehen soll.<sup>[119]</sup> In der DIN-Norm 8580 wird das *Additive Manufacturing* als Urformverfahren definiert. Diese Definition beschreibt, dass feste Körper aus formlosen Stoffen entstehen, und dass der Zusammenhalt z.B. durch Sintern, Gießen oder Brennen erfolgt. Somit kann das *Additive Manufacturing* von Produktionsverfahren abgegrenzt werden, wo ein Partikelabtrag z.B. durch Fräsen, Schleifen oder Bohren zum gewünschten Bauteil führt. Auch im Bereich der medizinischen Forschung und des *Tissue Engineerings* haben additive Fertigungsverfahren schon Einzug gehalten.<sup>[13, 120-122]</sup> Williams *et al.* erstellten mittels selektiven Lasersinterns poröse Gerüststrukturen aus Polycaprolacton. Diese Gerüste wurden implantiert (*in vivo*-Untersuchungen), und nach Entnahme konnte mittels mikro-Computertomographie ( $\mu$ CT) gezeigt werden, dass Knochengewebe in die poröse Gerüststruktur eingewachsen war.<sup>[13]</sup>

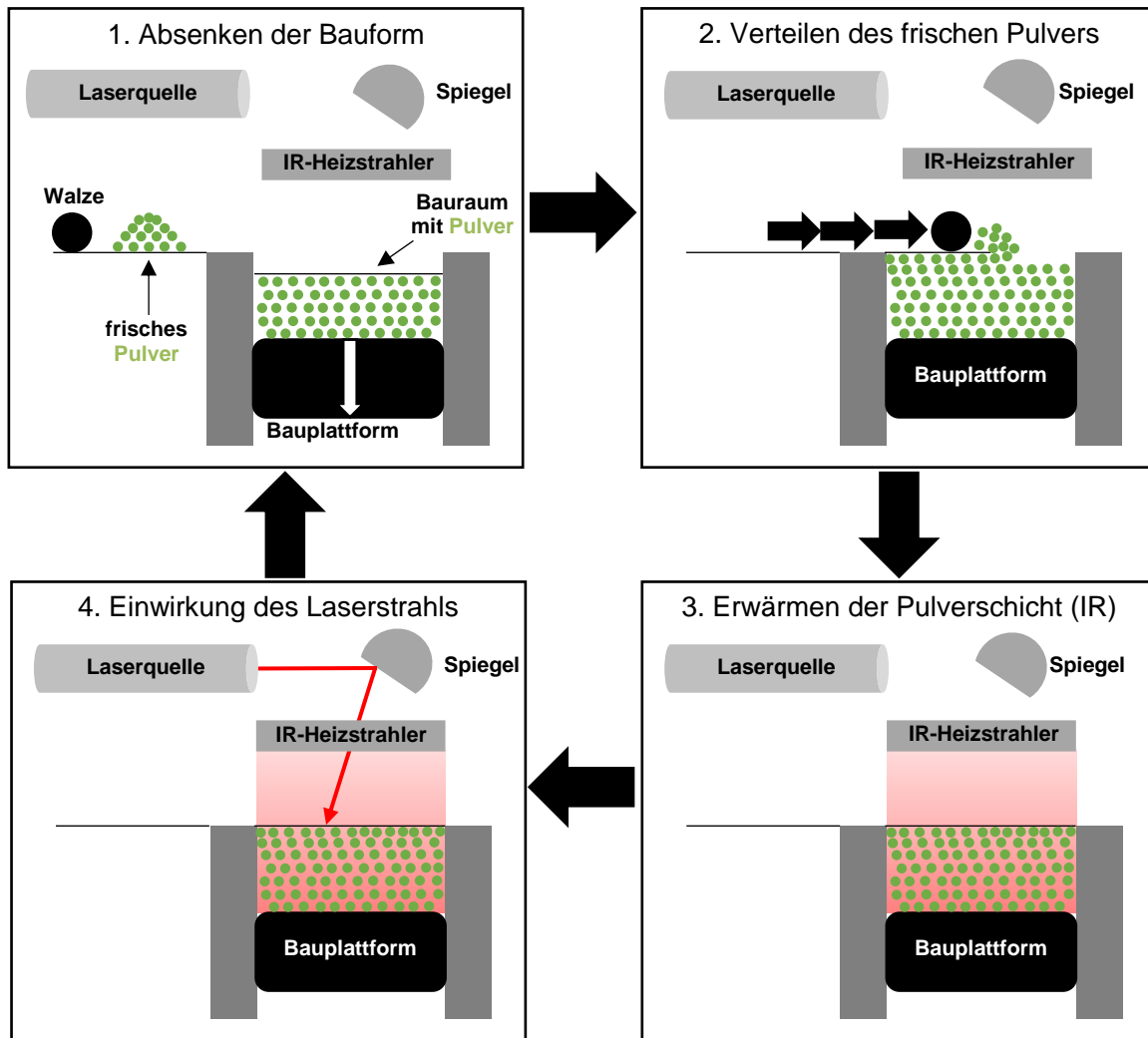
## 2. Theoretische Grundlagen

**Tabelle 3:** Überblick über eine Auswahl an additiver Fertigungsverfahren und ihre Herstellungsprinzipien.<sup>[114]</sup>

additive Verfahren	Abkürzung	Funktionsprinzip	verwendetes Material
Strangablegeverfahren (engl. <i>fused deposition modelling</i> )	FDM	Kunststofffilamente werden durch eine heiße Düse geführt, schmelzen und werden so verklebt.	amorphe Thermoplaste
3D-Drucken (engl. <i>3D-printing, binder jetting</i> )	3D-P	Zusammenkleben von Pulverpartikeln mittels geeignetem Binder.	Pulverförmige Kunststoffe, Keramiken oder Metalle
Stereolithographie (engl. <i>stereolithography</i> )	SL(A)	UV-Laser fährt durch Gefäß, das UV-härtende Polymere enthält	UV-empfindliche Acrylate, Epoxide
Selektives Laserschmelzen (engl. <i>selective laser melting</i> )	SLM	Laser verschmilzt an vorgegebener Stelle die Pulverpartikel	Schweißbare Metallpulver
Selektives Lasersintern (engl. <i>selective laser sintering</i> )	SLS	Laser verschmilzt an vorgegebener Stelle die Pulverpartikel	Teilkristalline Thermoplaste

Da in dieser Arbeit der Prozess des selektiven Lasersinters (SLS) angewendet wurde, wird dieser nun näher betrachtet. Die SLS-Technologie fand ihren Beginn an der *University of Texas* (Austin, USA) in Mitte der 1980er Jahre. Dabei legten die Erkenntnisse von *Carl Deckard* und *Joe Beaman* die fundamentale Basis für den SLS-Prozess. Das grundlegende Prinzip der SLS-Technologie ist das lokale Verschmelzen von Kunststoffpulver durch den Energieeintrag eines Laserstrahls. Aufgrund seiner Eigenschaften ist Polyamid 12 das im SLS-Prozess hauptsächlich verwendete Polymer.<sup>[114]</sup> Der Ablauf kann grob in vier Schritte eingeteilt werden. Der erste Ablaufschritt für den Sinterprozess ist das Absenken des Bauraums um eine gewisse Schichtstärke (ungefähr 100 µm). Dann erfolgt die Applikation einer neuen Schicht frischen Pulvers mittels Walze auf das Baufeld mit anschließender Erwärmung der neuen Pulverschicht durch einen IR-Strahler. Der letzte Schritt ist dann die lokale Einwirkung des Laserstrahls auf die vorgegebenen Stellen im Pulverbett. Abbildung 12 verdeutlicht schematisch den beschriebenen Ablauf des SLS-Prozesses.





**Abbildung 12:** Schematische Abfolge der Schritte beim SLS-Prozess nach M. Schmid.<sup>[114]</sup>

Die genaue Position zur Einstrahlung des Laserstrahls wird durch zuvor eingelesene CAD-Dateien des Bauteils (engl. CAD = *computer aided design*) festgelegt.<sup>[123, 124]</sup> Dabei errechnet ein Programm ein Schichtmodell des Bauteils, was dann auf den Sinterprozess übertragen wird. Um für den SLS-Prozess als mögliches Polymerpulver in Frage zu kommen, muss das eingesetzte Pulver eine Reihe von Anforderungen erfüllen, wobei zwischen intrinsischen und extrinsischen Materialeigenschaften unterschieden wird.<sup>[114, 116, 125]</sup> Unter intrinsisch versteht man die Eigenschaften, die durch den chemischen Aufbau des Polymers vorgegeben sind und nur marginal beeinflusst werden können. Dazu gehören thermische Eigenschaften (Wärmekapazität, Wärmeleitfähigkeit, Schmelztemperatur etc.), optische Eigenschaften (Absorption der Laserstrahlung, Reflexion etc.) und rheologische Eigenschaften (Oberflächenspannung und Schmelzviskosität).

## 2. Theoretische Grundlagen

Die extrinsischen Eigenschaften werden durch die äußere Form des Pulvers bestimmt. Dabei spielt die Form der Partikel (sphärisch oder unrund), die Oberflächenbeschaffenheit (glatt oder rau) oder die Herstellungsmethode (Präzipitation oder Zermahlen) die entscheidende Rolle. Diese erforderlichen Kombinationen, die ein SLS-Material als Eigenschaften mitbringen muss, sind keineswegs leicht zu erreichen. Aufgrund dieser Tatsachen ist der Markt an Ausgangspulvern (basierend auf Polyamid 12, Polyamid 11, Polyamid 6 oder Polyetherketon)<sup>[126]</sup> als potentielles SLS-Material auch nach fast 30 Jahren recht übersichtlich.

### 3. Geräte und Methoden

#### 3.1 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Mit der Rasterelektronenmikroskopie (REM) ist es möglich, Strukturen, welche kleiner als die halbe Wellenlänge des sichtbaren Lichtes sind, sichtbar zu machen. Mit lichtmikroskopischen Methoden ist dies aufgrund des *Abbe'schen* Beugungslimits<sup>[127]</sup> nicht möglich. Dieses ist definiert als

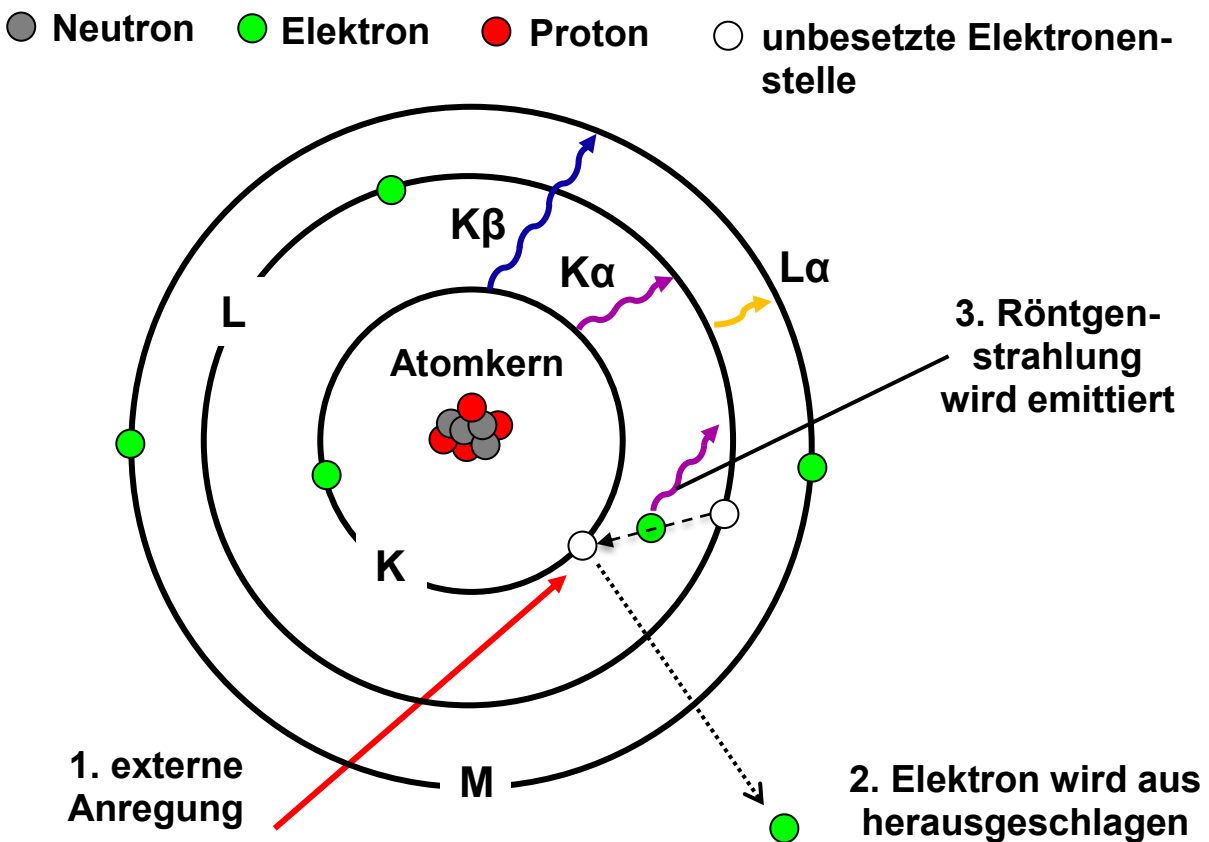
$$d = \frac{\lambda}{2 \cdot n \cdot \sin(\alpha)} . \quad \text{Gleichung 6}$$

Dabei bedeutet  $d$  den Abstand zweier Linien, um noch vom Mikroskop als zwei getrennte Linien erkannt zu werden,  $\lambda$  die Wellenlänge des einfallenden Lichts,  $n$  den Brechungsindex und  $\alpha$  den halben Winkel zur Öffnung des Objektives.

Daraus resultiert für die Rasterelektronenmikroskopie eine bis zu 500.000-fache Vergrößerung der zu betrachtenden Objekte. Als Sonde fungiert bei der Rasterelektronenmikroskopie ein fokussierter, durch starke Magnetfelder beschleunigter Elektronenstrahl, der über die Oberfläche fährt und diese abrastert. Von der Oberfläche niederenergetisch rückgestreute Sekundärelektronen werden mit Hilfe eines Detektors registriert und geben Auskunft über die Oberflächenstruktur der Probe. Werden nichtleitende Materialien vermessen, so müssen diese vorher durch Aufdampfen einer nanometerdicken Metallschicht (Sputtern) beschichtet werden. Dies ist nötig, um lokale negative oder positive elektrische Spannungen auf der Oberfläche zu vermeiden. Diese Schicht muss sehr dünn sein, da sonst die Struktur der Oberfläche nicht mehr erkennbar ist. Da Wechselwirkungen des Elektronenstrahls mit Molekülen oder Atomen in der Luftatmosphäre erfolgen können, werden die Aufnahmen im Hochvakuum durchgeführt. Zur Probenvorbereitung wurde eine selbstklebende Kohlefolie auf einen Silicium-Wafer gebracht und eine geringe Menge des zu untersuchenden Mikrokompositpulvers vorsichtig auf diese gegeben. Jede Probe wurde mit einer dünnen Schicht einer Gold-Palladium-Legierung (80:20) 30 Sekunden lang besputtert. Die REM-Aufnahmen wurden mit einem Rasterelektronenmikroskop ESEM Quanta 400 FEG der Firma FEI aufgenommen.

## 3.2 Energiedispersive Röntgenspektroskopie (EDX)

Die Aufnahme des EDX-mappings konnte mittels dem in Kapitel 3.1 beschriebenen Rasterelektronenmikroskop durchgeführt werden, da an dieses ein EDX-Analysensystem gekoppelt ist. Mit der energiedispersiven Röntgenspektroskopie (EDX, engl. *energy dispersive X-ray spectroscopy*) ist es möglich, die elementare Zusammensetzung eines Festkörpers mittels Röntgenstrahlen zu ermitteln. Dies ist möglich, da Materie nach Beschuss mit Elektronen Röntgenstrahlung emittiert. Abbildung 13 zeigt beispielhaft die schematische Bildung der emittierten Röntgenstrahlung aufgrund der externen Anregung der Elektronen mittels Elektronenstrahl.



**Abbildung 13:** Atommodell zur Erläuterung der emittierten Röntgenstrahlung.

Aufgrund der Leerstelle des herausgeschlagenen Elektrons in der K-Schale, rückt ein energiereicheres Elektron aus der L-Schale auf diese Position. Die Energie, die bei diesem Übergang frei wird, entspricht der Energiedifferenz dieses Übergangs, und wird in Form eines Röntgenphotons emittiert. Diese Energie ist elementspezifisch und kann somit zur Detektion verschiedener Elemente herangezogen werden.<sup>[128, 129]</sup>

### 3.3 Röntgendiffraktometrie (XRD)

Die Röntgendiffraktometrie (engl. *X-ray diffraction*, XRD) ist ein Verfahren zur Strukturaufklärung von atomar geordneten Strukturen (Kristallgitter).<sup>[130]</sup> Da Röntgenstrahlung zum Spektrum der elektromagnetischen Wellen gehört (Wellenlängenbereich 0,01 nm-1 nm), können Beugungserscheinungen dieser beobachtet werden.<sup>[131, 132]</sup> Die Beugung am Kristallgitter ist möglich, da Röntgenstrahlung im Größenbereich der Kristallgitterkonstanten liegt (ca. 100 pm).<sup>[2]</sup> Durch den Eintritt der Röntgenstrahlung in ein Kristallgitter wird diese an Elektronen der im Kristallgitter befindlichen Atomen, unter Austritt charakteristischer Winkel gebeugt. Der Zusammenhang zwischen dem Beugungswinkel  $\theta$  (Theta), der Strahlung mit der definierten Wellenlänge  $\lambda$  und dem Abstand  $d$  der Netzebenen des Kristalls wird mit der Bragg-Beziehung (Gleichung 7) beschrieben.

$$n \cdot \lambda = 2 \cdot d \cdot (\sin \theta)$$

**Gleichung 7**

Dabei bedeuten  $n$  die Beugungsordnung,  $\lambda$  die Wellenlänge und  $d$  der Netzebenenabstand des Kristalls.

Tritt konstruktive Interferenz der an den Streuzentren reflektierten monochromatischen Röntgenstrahlung auf und wird die in Gleichung 7 beschriebene Bragg-Beziehung erfüllt, so kann diese detektiert werden. Die in dieser Arbeit angewandte Methode ist die Röntgenpulverdiffraktometrie, da es sich nicht um einkristalline Proben (Einkristall-Röntgenstrukturanalyse), sondern um pulverförmige Proben handelt. Im Falle der Röntgenpulverdiffraktometrie liegen statistisch orientierte Kristallite vor, woraus eine große Anzahl an Streuwellen resultiert, die gegenseitig addiert werden. Aus dieser konstruktiven Interferenz ergibt sich für jede Netzebenenschar eine gewisse Anzahl an orientierten Kristalliten, die die Bragg-Gleichung (Gleichung 7) erfüllen und somit Intensitäten erzeugen und zur Strukturaufklärung herangezogen werden können.<sup>[7, 133]</sup>

Die dargestellten Röntgenpulverdiffraktogramme in dieser Arbeit wurden mit einem Bruker D8 Advance Pulverdiffraktometer aufgenommen.

#### 3.4 Infrarotspektroskopie (IR)

Grundlage dieser Analysemethode ist die Wechselwirkung der zu untersuchenden Substanz mit Infrarotstrahlung. In Molekülen regt die Infrarotstrahlung Schwingungen und Rotationen an. Die angeregten Schwingungen können in Streck- und Deformationsschwingungen unterteilt werden.<sup>[129]</sup> Bei einer Streckschwingung ändert sich die Bindungslänge zwischen den beiden Atomen, jedoch nicht der Bindungswinkel. Bei Deformationsschwingungen findet eine Änderung des Bindungswinkels statt, jedoch bleibt die Bindungslänge erhalten. Der Wellenzahlenbereich von 600 bis 4000  $\text{cm}^{-1}$  weist die nötigen Energien auf, um diese beiden Schwingungsarten zu erzeugen. Eine Grundvoraussetzung zur Wechselwirkung der Infrarotstrahlung mit dem Molekül ist, dass das Molekül IR-aktiv ist. Dies bedeutet für das Molekül, dass es ein veränderbares oder induzierbares Dipolmoment aufweisen muss.<sup>[129, 134]</sup> Ein aufgenommenes IR-Spektrum kann in zwei Teilbereiche eingeteilt werden. Der linke Teilbereich von etwa 4000-1400  $\text{cm}^{-1}$  zeigt häufig die Absorptionsbanden von funktionellen Gruppen organischer Moleküle. Der Bereich unter 1400  $\text{cm}^{-1}$  wird Fingerprintbereich genannt, weil in diesem Bereich, für das Molekül charakteristische Absorptionsbanden detektiert und zugeordnet werden können.<sup>[134, 135]</sup> Die Aufnahmen der IR-Spektren in dieser Arbeit erfolgten mit einem Bruker ALPHA-Platinum FT-IR-Spektrometer mit ATR-Probenmodul.

#### 3.5 Thermogravimetrie (TG)

Die Thermogravimetrie gehört zu den thermischen und gravimetrischen Analysemethoden und beruht auf der Bestimmung der Massenänderung einer zu untersuchenden Probe, während diese einem Aufheizvorgang mit konstanter Aufheizrate unterzogen wird. In bestimmten Temperaturbereichen kann der mögliche Masseverlust, der aus der thermischen Behandlung der Probe resultiert, im aufgenommenen Thermogramm als Stufe erkennbar sein (Zersetzungsstufen).<sup>[128, 129]</sup> Die Zersetzungsstufen können spezifisch für die gemessene Probe sein, und somit lassen sich Rückschlüsse auf ihre Zusammensetzung ziehen. Die Prozesse verlaufen dabei je nach verwendeter Atmosphäre im Verbrennungsofen in unterschiedlicher Weise ab. In mit Sauerstoff angereicherter Atmosphäre können beispielsweise Oxidationsreaktionen oder Decarboxylierungen (Abspaltung von Kohlenstoffdioxid) ablaufen. Die Verwendung von inerten Gasen, wie z.B. Argon oder Stickstoff, verhindert die oxidativen Prozesse, und die alleinige thermische Zersetzung der Probe (Pyrolyse) findet statt. Die Messungen erfolgen

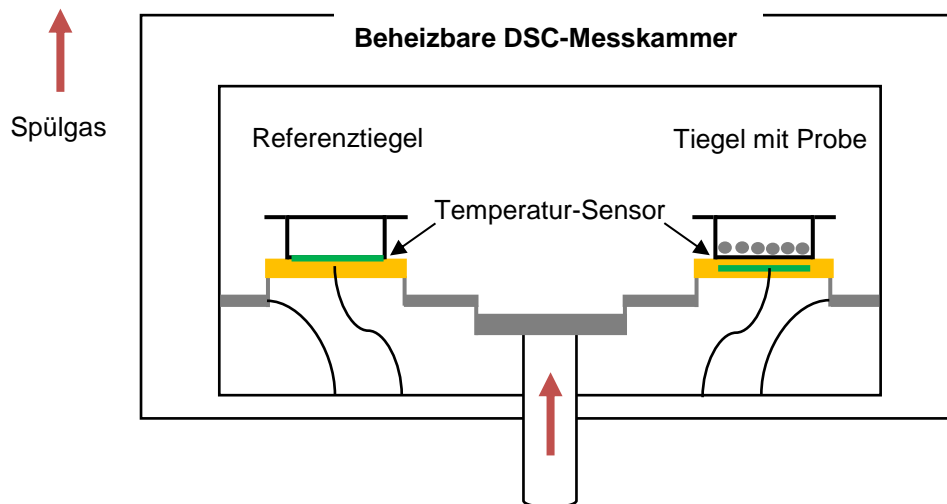
dabei in Tiegel aus inertem Material wie Platin oder Aluminiumoxid. Die in dieser Arbeit verwendeten Tiegel bestanden aus Aluminiumoxid. Für jede Messung wurde eine definierte Menge des zu untersuchenden Kompositpulvers eingewogen.<sup>[128, 129]</sup> Alle abgebildeten Thermogramme wurden in einer Sauerstoffatmosphäre mit einer konstanten Aufheizrate in einem Temperaturbereich von 30 °C bis 1200 °C, aufgenommen (O<sub>2</sub>-Volumenstrom: 25 mL min<sup>-1</sup>, Aufheizrate: 2 K min<sup>-1</sup>). Die Messungen erfolgten mit der TG 449 F3 Jupiter® der Firma Netzsch.

### 3.6 Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)

Wie auch bei der Thermogravimetrie handelt es sich bei der dynamischen Differenzkalorimetrie (engl. *Differential Scanning Calorimetry*, DSC) um ein thermisches Analyseverfahren, bei der die physikalischen Eigenschaften der Probe in Abhängigkeit von der Temperatur bestimmt werden. Im Fall der DSC wird der Energieunterschied (kalorimetrische Methode) zwischen dem Probenmaterial und dem Referenzmaterial gemessen.<sup>[128, 129]</sup> Die in Aluminiumtiegel befindliche Probensubstanz und Referenz kann über Heizelemente einer Temperatur mit einer bestimmten Aufheizrate (5-10 K min<sup>-1</sup>) ausgesetzt werden. Infolge der Temperaturänderung finden unterschiedliche Prozesse in der Probe statt, wie beispielsweise Schmelz- oder Kristallisationsprozesse (endotherme und exotherme Vorgänge), die anhand von Wärmeflussänderungen (Differenz zwischen der Probe und der Referenz) gemessen und aufgezeichnet werden.<sup>[129]</sup> Der Gesamtwärmefluss kann wie folgt beschrieben werden:

$$\frac{dH}{dt} = C_p \frac{dT}{dt} + f(T, t) \quad \text{Gleichung 8}$$

Dabei bedeuten  $H$  die Enthalpie,  $C_p$  die spezifische Wärmekapazität und  $f(T, t)$  die kinetische Reaktion der Probensubstanz. Aus Gleichung 8 ist ersichtlich, dass der gesamte Wärmefluss die Summe aus Wärmekapazität und der kinetischen Reaktion ist. Die Messungen erfolgten mit der DSC 204 Phoenix der Firma Netzsch. Abbildung 14 zeigt den schematischen Aufbau der DSC-Messkammer.



**Abbildung 14:** Schematischer Aufbau einer DSC-Messkammer.

### 3.7 Atomabsorptionsspektroskopie (AAS)

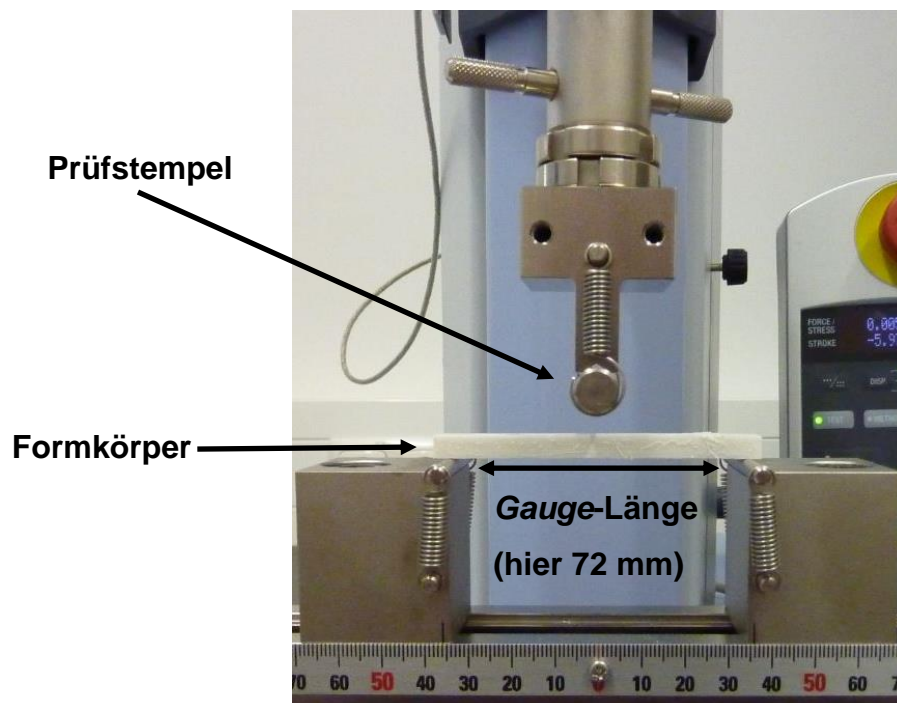
Mit der Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) wurde der Calciumgehalt der Überstände bestimmt, um eventuell freigesetztes Calcium aus den degradierten Presslingen zu bestimmen. Die Atomabsorptionsspektroskopie ist ein spektralanalytisches Verfahren zur quantitativen Bestimmung und zum qualitativen Nachweis von Elementen.<sup>[136]</sup> Das Prinzip der AAS beruht dabei auf der Wechselwirkung von Strahlung mit freien Atomen. Dies bedeutet, dass die zu untersuchende Probe atomisiert werden muss, um einzelne Atome zu erhalten, die angeregt werden können. Mit den aufgenommenen Spektren kann anhand des charakteristischen Linienspektrums, welches für jedes chemische Element spezifisch ist, qualitativ und quantitativ auf die enthaltenen Elemente der Probe geschlossen werden.<sup>[128]</sup> Die Ermittlung des Calciumgehaltes wurde mit einem Atomabsorptionsspektrometer (M-Serie, Thermo Electron) durchgeführt.

### 3.8 Mechanische Analysemethoden

Da implantierbare Biomaterialien nicht nur gewebeverträglich sein müssen, sondern auch mechanischen Ansprüchen genügen sollen, gibt es eine Vielzahl an mechanischen Messmethoden zur Bestimmung der mechanischen Eigenschaften (Elastizität, Bruchfestigkeit, Härte etc.).<sup>[2]</sup> Zur Messung der mechanischen Kenngrößen können beispielsweise Dreipunktbiegeversuche, Zug- oder Kompressionsversuche zur Analyse herangezogen werden. Je nach Ort der Implantation ist ein Implantat verschiedenen starken mechanischen Belastungen ausgesetzt. Wichtig ist, dass die mechanischen Eigenschaften des Implantats mit denen der angrenzenden Knochen vergleichbar



sind. Eine zu hohe Kraftaufnahme führt in Folge einer zu starken Entlastung der umgebenen Knochen zu einem Abbau von Knochengewebe (Knochenatrophie). Neben dem Abbau kann so auch eine Lockerung des Implantats auftreten.<sup>[137, 138]</sup> In dieser Arbeit wurden Dreipunktbiegeversuche durchgeführt, um die Elastizität (E-Modul, Elastizitätsmodul) von heißgepressten Formkörpern aus den synthetisierten Kompositmaterialien zu bestimmen. Die Messungen erfolgten gemäß ISO-EN-178 für Kunststoffe mit einer Universalprüfmaschine (Abbildung 20) der Firma Shimadzu (Modell EZ-SX). Die Grundlage der Dreipunktbiegeversuche liefert die senkrechte Krafteinwirkung der Finne (Prüfstempel) auf den Probekörper, der dadurch um einen gewissen Betrag ausgelenkt wird. Die Aufnahme des Kraft-Weg-Diagramms erfolgte mit der Software *TrapeziumX*. Im linearen Bereich (Proportionalitätsbereich) des Kraft-Weg-Diagramms kann dann der E-Modul bestimmt werden (Gleichung 14).<sup>[139]</sup> Im Bereich der maximalen Kraft, die zum Bruch des Probekörpers führt, erkennt man einen schnellen Abfall des Krafteintrags in Abhängigkeit der Auslenkung. Abbildung 76 in Kapitel 4.6 zeigt beispielhaft ein Kraft-Weg-Diagramm zur Bestimmung des Elastizitätsmoduls. Abbildung 15 zeigt den Aufbau zur Durchführung der Dreipunktbiegeversuche.



**Abbildung 15:** Aufbau zur Durchführung der Dreipunktbiegeversuche mit einem quadratischen Formkörper.

### 4. Experimenteller Teil

#### 4.1 Synthese der Polymer-Keramik-Mikrokompositpartikel

In den nachfolgenden Abschnitten wird die Synthese der Polymer-Keramik-Mikrokompositpartikel mit verschiedenen Massenverhältnissen zwischen eingesetztem Polymer und keramischer Komponente dargestellt. Außerdem wurden Mikropartikel erstellt, die lediglich das Polymer beinhalten. Der Begriff „Keramik“ bedeutet in dieser Arbeit die gleichzeitige Verwendung von Hydroxylapatit- und Calcit-Nanopartikeln während der Synthese. Dabei wurden gleiche Massenverhältnisse dieser beiden anorganischen Komponenten ( $1:1 = m:m$ ) zum Einbau in die Mikrokompositpartikel während der Synthese verwendet (50 Gew.-% Keramik bedeutet beispielsweise 25 Gew.-% nano-HAP und 25 Gew.-% nano-Calcit). Auf Grund der unterschiedlichen Löslichkeit der Polymere in Dichlormethan oder Ethylacetat konnten zwei verschiedene Syntheserouten zur Herstellung gewählt werden. Mikrokompositpartikel, die das Polymer PLLA, PDLLA, PLDLLA oder PLLGA als organische Phase beinhalten, wurden über eine PVA-stabilisierte Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode hergestellt.<sup>[44, 140]</sup> Mikrokompositpartikel, die das Polymer PCL oder PLLCL beinhalten, wurden über eine PVA-stabilisierte Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmitteldiffusionsmethode hergestellt. Aufgrund der Löslichkeit von PCL in Ethylacetat und Dichlormethan war es möglich, PCL-Mikrokompositpartikel über die beiden genannten Emulsionstechniken zu synthetisieren. Über eine Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmitteldiffusionsmethode wurden PCL-Keramik-50:50-Mikrokompositpartikel (beinhalten PCL der Firma Evonik Industries AG) und reine PCL-Mikropartikel synthetisiert. Über eine Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode wurden PCL-nano-HAP-Mikrokompositpartikel (beinhalten PCL der Firma Sigma-Aldrich) in PCL-zu-nano-HAP-Massenverhältnissen von 50:50 und 70:30 sowie reine PCL-Mikropartikel hergestellt. Zusätzlich wurden PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpartikel über eine modifizierte Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode hergestellt. Die Modifizierung bezieht die Verwendung eines Entschäumers TEGO® Anti-foam WM 20 und die Entfernung des Dichlormethans am Rotationsverdampfer ein, um die Synthese in Bezug auf Umweltfreundlichkeit und Nachhaltigkeit zu optimieren.

#### 4.1.1 Lösungsmittelverdampfungsmethode

##### 4.1.1.1 PLLA,- PDLLA,- PLDLLA,- PLLGA-Keramik-Mikrokompositpartikel

Zur Synthese der Polymer-Keramik-Mikrokompositpartikel wurde die Zusammensetzung an Polymer, Hydroxylapatit-Nanopartikeln (nano-HAP) und Calcit-Nanopartikeln (nano-Calcit) über die Massenverhältnisse eingestellt. Tabelle 4 zeigt die eingesetzten Mengen zur Einstellung der gewünschten Massenverhältnisse. Im nachfolgenden bezeichnet „Keramik“ stets die wie oben beschriebene gleichzeitige Verwendung von nano-HAP und nano-Calcit und „Polymer“ entweder PLLA, PDLLA, PLDLLA oder PLLGA.

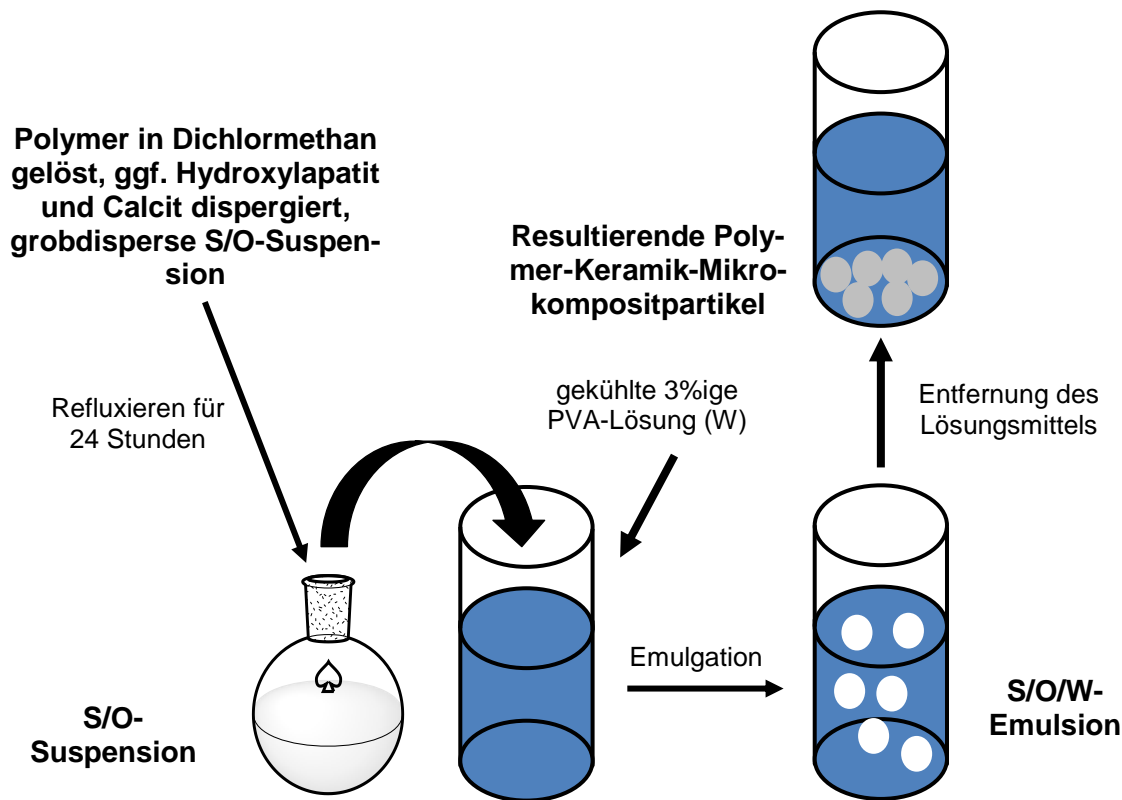
**Tabelle 4:** Verwendete Mengen zur Synthese eines 30 g-Ansatzes.

Komponente	Polymer-Keramik-Massenverhältnis (Polymer:Keramik)			
	100:0	85:15	70:30	50:50
<b>Polymer</b>	30 g	25,5 g	21 g	15 g
<b>nano-HAP</b>	---	2,25 g	4,5 g	7,5 g
<b>nano-Calcit</b>	---	2,25 g	4,5 g	7,5 g
<b>Dichlormethan</b>	0,3 L	0,3 L	0,3 L	0,3 L
<b>PVA-Lösung (3%)</b>	1,2 L	1,2 L	1,2 L	1,2 L

Im ersten Schritt der Synthese wurde die benötigte Menge an Polymer (siehe Tabelle 4) bei Raumtemperatur in 300 mL Dichlormethan gelöst. Im nächsten Schritt wurden die anorganischen Komponenten (siehe Tabelle 4) unter kräftigem Rühren hinzugegeben und für 24 h unter Rückfluss bei 70 °C kräftig gerührt, um eine grobdisperse Feststoff-in-Öl-Suspension (S/O-Suspension) zu erhalten. Für die Synthese der reinen Polymer-Mikropartikel entfiel die Zugabe der anorganischen Komponenten. Die abgekühlte S/O-Suspension wurde dann in ein 2,5 L Polyethylen-Schraubgefäß (engl. *high density polyethylene*, HDPE) gegeben, in dem sich 1,2 L einer kalten wässrigen PVA-Lösung befand, und direkt verschlossen. Die Emulgation erfolgte durch 20 s langes und starkes Schütteln. Nach der Emulgation wurde das Gefäß vorsichtig geöffnet, die Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Emulsion (S/O/W-Emulsion) in ein 5 L Becherglas gegeben und für 72 h weiter kräftig gerührt, bis das komplette Dichlormethan verdampft war. Die ausgefallenen Partikel wurden 30 min lang sedimentiert und mittels Dekantieren

## 4. Experimenteller Teil

vom noch leicht trüben Überstand abgetrennt. Die Partikel wurden in 150 mL bidestilliertem Wasser aufgenommen und dreimal mittels Zentrifugation ( $1000 \text{ U min}^{-1}$ , 10 min) aufgereinigt und in bidestilliertem Wasser redispergiert. Nach der Aufreinigung wurden die Partikel bei  $37^\circ\text{C}$  getrocknet und zu einem feinen Pulver gemörsernt. Abbildung 16 zeigt den schematischen Aufbau zur Synthese der Polymer-Keramik-Mikrokompositpartikel.



**Abbildung 16:** Schematischer Aufbau zur Synthese der Mikropartikel über eine Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode.

### 4.1.1.2 PCL-nano-HAP-Mikrokompositpartikel

Zur Synthese der PCL-nano-HAP-Mikrokompositpartikel wurde lediglich nanopartikulärer Hydroxylapatit als anorganische Komponente eingesetzt. Tabelle 5 zeigt die eingesetzten Mengen zur Einstellung der gewünschten Massenverhältnisse.

**Tabelle 5:** Verwendete Mengen zur Synthese eines 10 g-Ansatzes.

Komponente	Polymer-Keramik-Massenverhältnis (PCL:nano-HAP)		
	100:0	70:30	50:50
<b>PCL</b>	10 g	7 g	5 g
<b>nano-HAP</b>	---	3 g	5 g
<b>Dichlormethan</b>	100 mL	100 mL	100 mL
<b>PVA-Lösung (3%)</b>	400 mL	400 mL	400 mL

Im ersten Schritt der Synthese wurde die benötigte Menge an PCL (siehe Tabelle 5) bei Raumtemperatur in 100 mL Dichlormethan gelöst. Im nächsten Schritt wurde das nanopartikuläre Hydroxylapatit (siehe Tabelle 5) unter kräftigem Rühren hinzugegeben und für einige Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt, um eine grobdisperse Feststoff-in-Öl-Suspension (S/O-Suspension) zu erhalten. Die S/O-Suspension wurde dann unter kräftigem Rühren in ein 1 L Becherglas gegeben, in dem sich 400 mL einer kalten wässrigen PVA-Lösung befanden und für 24-48 h weiter kräftig gerührt, bis das komplette Dichlormethan verdampft war. Die ausgefallenen Partikel wurden 30 min lang sedimentiert und mittels Dekantieren vom noch leicht trüben Überstand abgetrennt. Die Partikel wurden in 150 mL bidestilliertem Wasser aufgenommen und dreimal mittels Zentrifugation ( $1000 \text{ U min}^{-1}$ , 10 min) aufgereinigt und in bidestilliertem Wasser redispergiert. Nach der Aufreinigung wurden die Partikel bei  $37^\circ\text{C}$  getrocknet und zu einem feinen Pulver gemörsert. Zur Synthese eines 30 g-Ansatzes wurde die dreifache Menge aller eingesetzten Substanzen verwendet und Gefäße zur Synthese den neuen Mengendimensionen passend ausgewählt.

#### 4.1.1.3 Modifizierte Synthese der PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpartikel

Zur Synthese der PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpartikel wurde lediglich nanopartikulärer Hydroxylapatit als anorganische Komponente eingesetzt. Tabelle 6 zeigt die eingesetzten Mengen zur Herstellung eines 10 g-Ansatzes für PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpartikel.

#### 4. Experimenteller Teil

**Tabelle 6:** Mengen zur Synthese eines 10 g-Ansatzes für PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpartikel.

Komponente	PCL-nano-HAP-Massenverhältnis (PCL:nano-HAP)
	70:30
PCL	7 g
nano-HAP	3 g
Dichlormethan	100 mL
PVA-Lösung (3%)	400 mL

Im ersten Schritt der Synthese wurde die benötigte Menge an PCL (siehe Tabelle 6) bei Raumtemperatur in 100 mL Dichlormethan gelöst. Im nächsten Schritt wurde das nanopartikuläre Hydroxylapatit (siehe Tabelle 6) unter kräftigem Rühren hinzugegeben und für einige Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt, um eine grobdisperse Feststoff-in-Öl-Suspension (S/O-Suspension) zu erhalten. Die S/O-Suspension wurde dann unter kräftigem Rühren in einen 1000 mL Rundkolben gegeben, in dem sich 400 mL einer kalten wässrigen PVA-Lösung befanden. Zur Einstellung des Emulsionsgleichgewichtes wurde diese 30 min lang stark gerührt. Im nächsten Schritt wurde 1 mL einer 1:10-Verdünnung der Entschäumer-Emulsion zur S/O/W-Emulsion hinzugegeben und unverzüglich an den Rotationsverdampfer angeschlossen, um das Dichlormethan zu entfernen. Da der Entschäumer im Laufe der Zeit seine Wirkung verliert (erkennbar durch erneute Schaumbildung), muss abermals 1 mL des Entschäumers (1:10-Verdünnung) hinzugegeben werden. Die PVA-Lösung neigt trotz Entschäumer unter Vakuum zur leichten Schaumbildung. Daher ist es wichtig, die Entfernung des Dichlormethans stufenweise unter vorsichtiger Erniedrigung des Drucks durchzuführen (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Parameter zur Entfernung des Dichlormethans am Rotationsverdampfer bei 40 °C.

Druckbereich / mbar	ungefähre Dauer / Minuten	Information
1013	15	Erreichen der 40 °C der S/O/W-Emulsion im Rundkolben, Beginn der Destillation
750	60	Destillation
400	30	Destillation
100	30	vollständige Entfernung des Dichlormethans

Nach dem Destillationsprozess wurde die wässrige Lösung, die ausgefallene Partikel enthielt, in ein Becherglas gegeben und 30 min lang sedimentiert und mittels anschließendem Dekantieren vom noch leicht trüben Überstand abgetrennt. Die Partikel wurden in 100 mL bidestilliertem Wasser aufgenommen und dreimal mittels Zentrifugation ( $1000 \text{ U min}^{-1}$ , 10 min) aufgereinigt und in bidestilliertem Wasser redispergiert. Nach der Aufreinigung wurden die Partikel bei 37 °C getrocknet und zu einem feinen Pulver gemörsert.

#### 4.1.2 Lösungsmitteldiffusionsmethode

##### 4.1.2.1 PCL,- PLLCL-Keramik-Mikrokompositpartikel

Zur Synthese der Polymer-Keramik-Mikrokompositpartikel wurde das Verhältnis von Polymer, Hydroxylapatit-Nanopartikeln (nano-HAP) und Calcit-Nanopartikeln (nano-Calcit) über die Massenverhältnisse eingestellt. Tabelle 8 zeigt die eingesetzten Mengen zur Einstellung der gewünschten Massenverhältnisse sowie die Parameter, um die Größe der PCL-Keramik-Mikrokomposite zu verändern. Im nachfolgenden beschreibt „Polymer“ entweder PCL oder PLLCL. Die Synthese der PLLCL-Keramik-Mikrokompositpartikel wurde nur bei einer Konzentration von  $c_{\text{PLLCL}}=0,1 \text{ g mL}^{-1}$  durchgeführt und führte zu akzeptablen Partikelgrößen.

#### 4. Experimenteller Teil

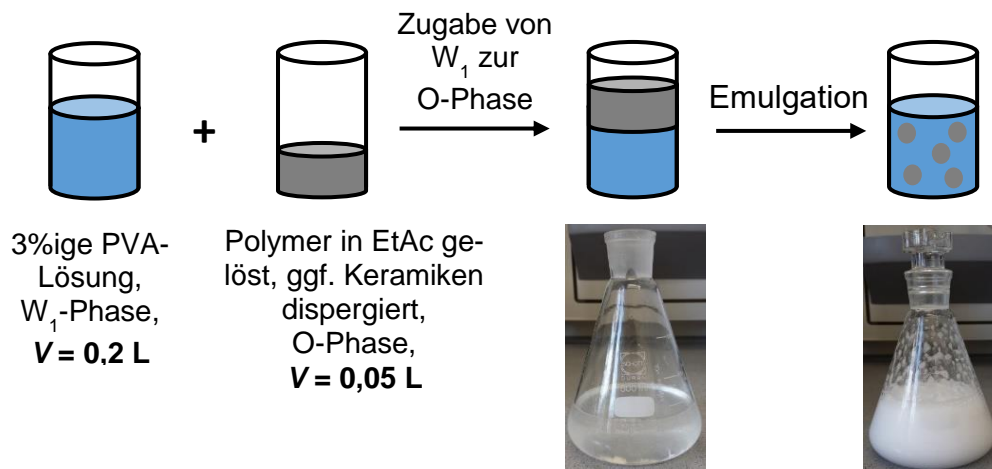
**Tabelle 8:** Mengen zur Synthese eines 10 g-Ansatzes für Polymer-Keramik-Mikrokomposite.

Komponenten	Polymer-Keramik-Massenverhältnis (Polymer:Keramik)			
	kleine Partikel ( $c_{\text{Polymer}}=0,1 \text{ g mL}^{-1}$ )		große Partikel ( $c_{\text{Polymer}}=0,2 \text{ g mL}^{-1}$ )	
	50:50	100:0	50:50	100:0
<b>Polymer</b>	5 g	5 g	10 g	10 g
<b>nano-HAP</b>	2,5 g	----	5 g	----
<b>nano-Calcit</b>	2,5 g	----	5 g	----
<b>Ethylacetat</b>	0,05 L	0,05 L	0,05 L	0,05 L
<b>PVA-Lösung (3%)</b>	0,2 L	0,2 L	0,2 L	0,2 L
<b>bidestilliertes Wasser</b>	4 L	4 L	4 L	4 L

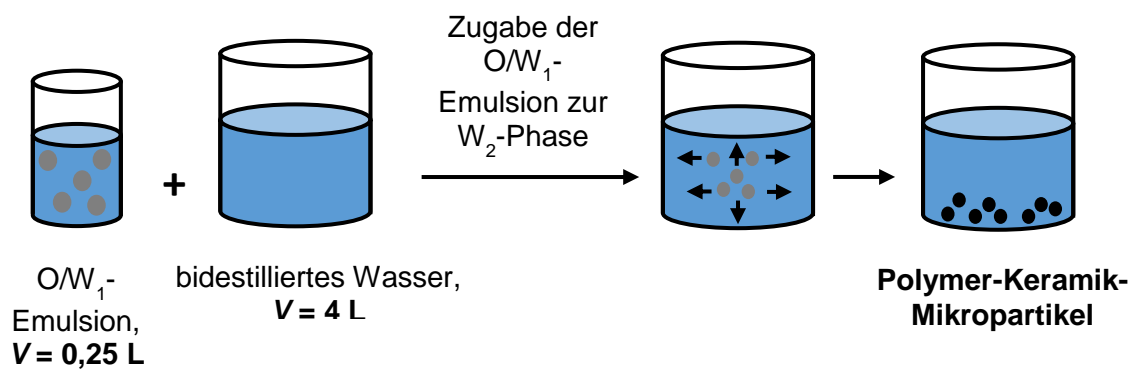
Der erste Schritt der Synthese bestand aus der Bildung einer primären Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Emulsion (S/O/W<sub>1</sub>-Emulsion). Dazu wurde die benötigte Menge an Polymer (siehe Tabelle 8) in Ethylacetat bei 40 °C für PCL bzw. 90 °C für PLLCL unter Rückfluss gelöst. Als Nächstes wurden die anorganischen Komponenten (siehe Tabelle 8) unter kräftigem Rühren hinzugegeben und für 24 h kräftig gerührt, um eine grobdisperse Feststoff-in-Öl-Suspension (S/O-Suspension) zu erhalten. Diese S/O-Suspension wurde in einem 500 mL Erlenmeyer-Kolben vorgelegt. Danach wurden 200 mL einer gekühlten PVA-Lösung vorsichtig hinzugegeben. Die Reihenfolge sowie das Verhältnis zwischen Wasser und Ethylacetat sind einzuhalten, da bei der Zugabe stets ein Überschuss an Ethylacetat vorhanden sein muss, um eine Vermischung der Lösungsmittel zu verhindern. Nach der Zugabe wurde der Kolben kräftig für 20 s geschüttelt und anschließend für 15 min kräftig gerührt, um eine primäre milchige Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Emulsion (S/O/W<sub>1</sub>-Emulsion) zu erhalten. Im zweiten Schritt wurde die S/O/W<sub>1</sub>-Emulsion langsam in 4 L Wasser gegeben, was zur Ausfällung der Polymer-Keramik-Mikrokompositpartikel führt. Die Aufreinigung der ausgefallenen und sedimentierten Partikel verlief analog wie in Kapitel 4.1.1 beschrieben. Abbildung 17 zeigt den schematischen Aufbau zur Synthese der Polymer-Keramik-Mikrokompositpartikel.



### 1. Schritt: Bildung der primären S/O/W<sub>1</sub>-Emulsion



### 2. Schritt: Solvent Diffusion und Ausfällung der Partikel



**Abbildung 17:** Schematischer Aufbau zur Synthese der Mikropartikel über die Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmitteldiffusionsmethode.

### 4.2 Bestimmung der Rieseigenschaften (Geschwindigkeit, Hausner-Wert, Carr-Index) der Mikrokompositpulver

Um die Rieseigenschaften der synthetisierten Mikrokompositpulver bewerten zu können, wurden verschiedene Parameter wie z.B. die Rieselgeschwindigkeit, der Hausner-Wert und der Carr-Index ermittelt. Diese Kennwerte geben Auskunft über die Rieselfähigkeit eines pulverförmigen Materials. Die Rieselgeschwindigkeit wurde in Anlehnung an die in der Pharmacopoeia 5.0 beschriebenen Methoden durchgeführt.<sup>[141]</sup> Zur Bestimmung wurde das fein gemörserte Pulver in einen Trichter aus Edelstahl mit polierten Innenflächen gegeben. Der Schüttwinkel betrug 40° und der Durchmesser des Auslasses 10 mm. Zur Ermittlung der Geschwindigkeit wurde die Zeit gemessen, die das Pulver benötigte, um vollständig aus dem Trichter zu fließen.

$$\text{Rieselgeschwindigkeit } [g \text{ s}^{-1}] = \frac{m}{t} \quad \text{Gleichung 9}$$

Die Bestimmung des Hausner-Wertes und des Carr-Indexes verlief über die Ermittlung der Pulverdichte vor ( $\rho_{\text{vor}}$ ) und nach ( $\rho_{\text{nach}}$ ) einem Klopfdurchgang in einem Falcon®-Tube mit einer Frequenz von 180 min<sup>-1</sup>. Für die Bestimmung der Dichte  $\rho_{\text{vor}}$  wurde eine definierte Masse an Pulver in das Falcon®-Tube gegeben und das Volumen abgelesen. Anschließend wurde das Falcon®-Tube 60 s lang mit einer Klopf Frequenz von 180 min<sup>-1</sup> geklopft und das Volumen erneut abgelesen, um daraus die Dichte  $\rho_{\text{nach}}$  zu berechnen. Mit den ermittelten Dichten konnte dann der Hausner-Wert nach Gleichung 10, berechnet werden.

$$\text{Hausner Wert} = \frac{\rho_{\text{nach}}}{\rho_{\text{vor}}} \quad \text{Gleichung 10}$$

Die Bestimmung des Carr-Indexes mit den ermittelten Dichten erfolgte mit Gleichung 11.

$$\text{Carr Index } [\%] = \frac{\rho_{\text{nach}} - \rho_{\text{vor}}}{\rho_{\text{nach}}} \cdot 100 \quad \text{Gleichung 11}$$

### 4.3 Herstellung von zylinderförmigen und quaderförmigen Presslingen

Um die Eigenschaften des synthetisierten Polymer-Keramik-Mikrokompositpulvers hinsichtlich Degradation, Proliferation, Mechanik etc. untersuchen zu können, war es nötig, das Pulver in eine dafür geeignete Form zu bringen. Das Mikrokompositpulver wurde dafür in zylinderförmige und quaderförmige Formkörper mit einer Heißpresse der Firma Weber und geeigneten Presswerkzeugen gepresst (Abbildung 18).



**Abbildung 18:** Heißpresse der Firma Weber (links), Presswerkzeug aus gehärtetem Stahl für quaderförmige Formkörper (oben), Presswerkzeug aus gehärtetem Stahl für zylinderförmige Formkörper (unten).

Für jeden zylinderförmigen Pressling wurden 180 mg Kompositpulver eingewogen und einem zweistufigen Pressvorgang unterzogen. Die resultierenden Presslinge hatten einen Durchmesser von 1 cm und waren je nach verwendetem Kompositpulver zwischen 1-2 mm hoch. Die quaderförmigen Formkörper für mechanische Untersuchungen wurden gemäß der ISO-EN-NORM 178 für Kunststoffe ebenfalls über den Heißpressprozess mit einer geeigneten Pressform hergestellt (Abbildung 19).

#### 4. Experimenteller Teil



**Abbildung 19:** Heißpressform mit erfolgreich gepresstem Formkörper.

Für jeden quaderförmigen Pressling wurden ~4-5 g Kompositpulver eingewogen, so dass Presslinge mit Abmessungen von  $80 \cdot 10 \cdot 4 \text{ mm}^3$  resultierten. Je nach verwendetem Kompositpulver variierte die Höhe der Presslinge zwischen 1-2 mm. Tabelle 9 zeigt die Parameter, die für den zweistufigen Heißpressprozess verwendet wurden. Da die Schmelz- und Presseigenschaften während des Heizvorgangs zum größten Teil vom Polymer beeinflusst werden, wurden jeweils die gleichen Parameter für Presslinge mit und ohne Keramik verwendet.

**Tabelle 9:** Parameter zum Heißpressen der zylinderförmigen (linker Wert bei Druck und Zeit) und quaderförmigen (rechter Wert bei Druck und Zeit) Formkörper.

Polymer in Formkörper	1. Stufe				2. Stufe			
	Druck / kN		Zeit / min	Temp. / °C	Druck / kN		Zeit / min	Temp. / °C
PLLA	50	40	10	50	10	20	60	160
PDLLA	50	40	10	50	10	20	60	80
PLDLLA	50	40	10	50	10	20	60	130
PCL	50	40	10	25	10	20	40	50
PLLCL	50	40	10	50	10	20	60	150
PLLGA	50	40	10	50	10	20	60	150

## 4.4 Durchführung der Zellkulturexperimente mit MC3T3-Zellen

### 4.4.1 Proliferation

Für die Untersuchung der Proliferation auf den Oberflächen der Presslinge (Durchmesser 1 cm), die wie in Kapitel 4.3 beschrieben hergestellt wurden, wurden MC3T3-Zellen in *Minimum Essential Medium  $\alpha$*  ( $\alpha$ -MEM) mit Zusatz von Penicillin und Streptomycin (je 100 U mL<sup>-1</sup>) sowie 10 % fötalem Kälberserum (engl. *fetal calf serum*, FCS) bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub>-Atmosphäre kultiviert. Vor der Zugabe der Zellen auf die Oberfläche der Presslinge ( $n=3$  für jede Zusammensetzung) wurden die kultivierten, adherenten Zellen mit Trypsin/EDTA behandelt, um diese schonend vom Zellkulturboden abzulösen (Trypsinierung). Anschließend wurde die Zellkonzentration bestimmt. Es wurden jeweils  $2 \cdot 10^4$  Zellen zu den Presslingen gegeben. Die Presslinge dienten somit als Substrat zum Anwachsen der MC3T3-Zellen. Nach der Zugabe wurden die Zellen für 36 Stunden bei den o.g. Bedingungen kultiviert. Für fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen wurden die Zellen anschließend auf der Oberfläche der Presslinge fixiert und der Zellkern mit 4',6-Diamidin-2-phenylindol (DAPI) angefärbt. Für die Fixierung wurden die Zellen zunächst drei Mal mit Phosphat-gepufferter Salzlösung (engl. *phosphate buffered saline*, PBS) gewaschen und anschließend mit 3,7 % Paraformaldehyd für 15 min bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Entfernung des Paraformaldehyds wurden die Zellen erneut drei Mal mit PBS gewaschen und mit einer Lösung aus 4',6-Diamidin-2-phenylindol versetzt und 15 min inkubiert. Anschließend wurden die Zellen drei Mal mit PBS gewaschen. Nach dem Entfernen des PBS wurde der Pressling auf einem Objektträger fixiert und die Oberfläche mit einem sog. *Mounting Medium* versetzt (enthält Propylgallat als Antioxidationsmittel), um die Intensität der Fluoreszenz des DAPI zu erhalten.

### 4.4.2 Zytotoxische Untersuchungen mittels MTT-Test

Der MTT-Test basiert auf der Reduktion des gelben wasserlöslichen Tetrazoliumsalzes 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazoliumbromid (MTT) zu Formazan (violett). Als Maß für die Vitalität der Zellen diente die Absorption der lysierten Zellen bei 570 nm (Absorptionsmaximum von Formazan). Für die Untersuchung der Zytotoxizität der Komposit-Presslinge mittels des MTT-Tests wurden MC3T3-Zellen auf den Presslingen ausgesät (wie in Kapitel 4.4.1 beschrieben) und für 36 Stunden auf den Presslingen inkubiert. Es stellte sich heraus, dass der bisherige mit DMSO als Lösungsmittel verwendete MTT-Test nicht für die Untersuchung der Zytotoxizität von

Presslingen aus Polymer-Keramik-Mikrokompositpartikeln geeignet war. Der wasserunlösliche Signalfarbstoff Formazan musste mit Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst werden. Dabei lösten sich auch die Polymere auf und gingen zusammen mit dem Farbstoff in Lösung. Die in den Pressling eingebauten Keramik-Nanopartikel wurden ebenfalls freigesetzt und lagen fein dispergiert im zu untersuchenden Medium vor. Dies führte bei den Absorptionsmessungen bei 570 nm zu großem Streulicht und verfälschte die Ergebnisse stark (zu hohe Absorptionswerte). Daher wurde der MTT-Test mit Isopropanol anstelle von DMSO durchgeführt, da dieses nur den Farbstoff Formazan auflöste, jedoch nicht die eingesetzten Polymere.

### 4.5 Durchführung der Degradationsuntersuchungen

Um eine mögliche Pufferwirkung des eingebauten nanopartikulären Calcits zu bestimmen, wurden verschiedene Degradationssimulationen mit heißgepressten Presslingen durchgeführt. In Anlehnung an die ISO-Norm 13781 „*Poly(L-lactide) resins and fabricated forms for surgical implants - In vitro degradation testing*“ wurden diese Untersuchungen in bidestilliertem Wasser bei 70 °C und unter physiologischen Bedingungen bei 37 °C in einer gepufferten Lösung mit einem pH-Wert von 7,4 durchgeführt (Sörensen-Puffer). Zur Herstellung des Sörensen-Puffers wurden in 1 L bidestilliertem Wasser (zur Sterilisation vorher autoklaviert) 9,72 g Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) und 1,65 g Kaliumdihydrogenphosphat gelöst. Um Pilz- und Schimmelbildung vorzubeugen, wurden noch 0,5 g Natriumazid ( $\text{NaN}_3$ ) hinzugegeben.

#### 4.5.1 Beschleunigte Degradation bei 70 °C

Die Durchführung der beschleunigten Degradation erfolgte mit den in Kapitel 4.3 heißgepressten zylinderförmigen Presslingen, hergestellt aus den PLLA, PDLLA- und PLDLLA-Keramik-Mikrokompositpulvern. Die Inkubationszeiten betrugen 1, 3, 7, 15 und 25 Tage. Für jeden Zeitpunkt wurden jeweils drei Presslinge aus den genannten Kompositpulvern in jeweils einen Falcon®-Tube mit 15 mL bidestilliertem Wasser eingelegt und in einen 70 °C warmen Trockenschrank gestellt. Als Kontrollgruppe wurden zu jedem Zeitpunkt Presslinge inkubiert, die lediglich aus den drei Polymeren bestanden und somit keine puffernde Substanz enthielten. Nach den genannten Inkubationszeiträumen wurden die Presslinge aus den Falcon®-Tubes entnommen und der Überstand auf Raumtemperatur abgekühlt, um den pH-Wert genau bestimmen zu können.

#### 4.5.2 Langzeitdegradation bei 37 °C

Die Durchführung der Langzeitdegradation erfolgte mit den in Kapitel 4.3 heißgepressten, zylinder- und quaderförmigen Presslingen. Die Inkubationszeiten für zylinderförmige Presslinge aus PLLA- und PCL-Keramik-Mikrokompositpulver betrugen 6, 12, 24 und 32 Wochen und für Presslinge aus PLLCL- und PLLGA-Keramik-Mikrokompositpulver 6, 12 und 24 Wochen. Zu jedem Zeitpunkt wurden jeweils sieben PLLA- und PCL-Keramik bzw. drei PLLCL- und PLLGA-Keramik-Presslinge aus den genannten Kompositpulvern in jeweils einen Falcon<sup>®</sup>-Tube mit 15 mL *Sörensen*-Puffer (pH 7,4; 0,05 Gew.-% NaN<sub>3</sub>) eingelegt und in einen 37 °C warmen Trockenschrank gestellt. Die Zugabe des Natriumazids war notwendig, um unerwünschte Kontaminationen, die zu Schimmel- oder Pilzbildung führen könnten, zu vermeiden. Als Kontrollgruppe wurden zu jedem Zeitpunkt Presslinge inkubiert, die lediglich aus den vier Polymeren bestanden und somit keine puffernde Substanz enthielten. Nach den genannten Inkubationszeiträumen wurden die Presslinge aus den Falcon<sup>®</sup>-Tubes entnommen und der Überstand auf Raumtemperatur abgekühlt, um den pH-Wert genau bestimmen zu können. Die Bestimmung der relativen Wasseraufnahme erfolgte durch Differenzwägung von zuvor mit einem fusselfreien Tuch abgetupften Presslingen ( $m_{\text{nass}}$ ) nach der Inkubation sowie nach Trocknung dieser bis zur Massenkonstanz ( $m_{\text{trocken}}$ ).

$$\text{Wasseraufnahme [\%]} = \frac{m_{\text{nass}} - m_{\text{trocken}}}{m_{\text{nass}}} \cdot 100 \quad \text{Gleichung 12}$$

Der relative Massenverlust wurde ebenfalls über Differenzwägung bestimmt. Dazu wurde die Massendifferenz zwischen den Presslingen vor der Inkubation ( $m_{\text{vorher}}$ ) und nach der Trocknung gebildet.

$$\text{Massenverlust [\%]} = \frac{m_{\text{vorher}} - m_{\text{trocken}}}{m_{\text{vorher}}} \cdot 100 \quad \text{Gleichung 13}$$

Des Weiteren wurden jeweils drei quaderförmige Presslinge (80·10·3-5 mm<sup>3</sup>) aus PLLA- und PCL-Keramik-Mikrokompositpulver in 50 mL *Sörensen*-Puffer (pH 7,4; 0,05 Gew.-% NaN<sub>3</sub>) für 6, 12, 24 und 32 Wochen eingelegt. Als Kontrollgruppe wurden zu jedem Zeitpunkt Presslinge inkubiert, die lediglich aus den Polymeren bestanden und somit keine puffernde Substanz enthielten. Nach den genannten Inkubationszeiträumen wurden die Presslinge aus den Falcon<sup>®</sup>-Tubes entnommen und der Überstand auf Raumtemperatur abgekühlt, um den pH-Wert genau bestimmen zu können.

### 4.6 Durchführung der mechanischen Untersuchungen

Zur Messung des Elastizitätsmoduls (E-Modul) wurden die in Kapitel 4.3 hergestellten quaderförmigen Formkörper verwendet. Die Messungen erfolgten gemäß ISO-EN-178 für Kunststoffe über Dreipunktbiegeversuche mit einer Universalprüfmaschine (Abbildung 20) der Firma Shimadzu (Model EZ-SX).



**Abbildung 20:** Universalprüfmaschine der Firma Shimadzu (Model EZ-SX) zur Durchführung der Dreipunktbiegeversuche. Die Software *TrapeziumX* diente zur Aufnahme des Kraft-Weg-Diagramms.

Die Stützweite (*Gauge-Länge*), welche den Abstand zwischen beiden Auflageflächen beschreibt, betrug 72 mm und die Geschwindigkeit des Prüfstempels  $2 \text{ mm min}^{-1}$ . Die Bestimmung des Elastizitätsmoduls erfolgte über ein Kraft-Weg-Diagramm. Mit der im Proportionalitätsbereich auftretenden Steigung ( $\frac{\Delta F}{\Delta l}$ ) und Gleichung 14 kann dann der E-Modul bestimmt werden.<sup>[139]</sup>

$$\text{E-Modul } [N \text{ mm}^{-2}] = \frac{\Delta F}{\Delta l} \cdot \frac{L^3}{4WT^3} \quad \text{Gleichung 14}$$

Dabei bedeuten  $\Delta F$  die Kraftänderung während der Auslenkung,  $\Delta l$  die Auslenkung der Probe in Abhängigkeit der Kraft,  $L$  die Stützweite des Probekörpers,  $W$  die Breite und  $T$  die Höhe des Probekörpers.



Um den Einfluss der Inkubation auf die mechanischen Eigenschaften zu bestimmen, wurden jeweils drei quaderförmige Presslinge ( $80 \cdot 10 \cdot 4 \text{ mm}^3$ ) aus PLLA- und PCL-Keramik-Mikrokompositpulver in 50 mL *Sörensen*-Puffer (pH 7,4; 0,05 Gew.-%  $\text{NaN}_3$ ) für 6, 12, 24 und 32 Wochen eingelegt (siehe Kapitel 4.5.2). Als Kontrollgruppe wurden zu jedem Zeitpunkt Presslinge inkubiert, die lediglich aus den zwei Polymeren bestanden. Nach den genannten Inkubationszeiträumen wurden die Presslinge aus den Falcon<sup>®</sup>-Tubes entnommen, vorsichtig mit einem Tuch abgetupft und sofort vermessen.

## 5. Ergebnisse und Diskussion

### 5.1 Synthese und Charakterisierung der Polymer-Keramik-Mikrokompositpartikel

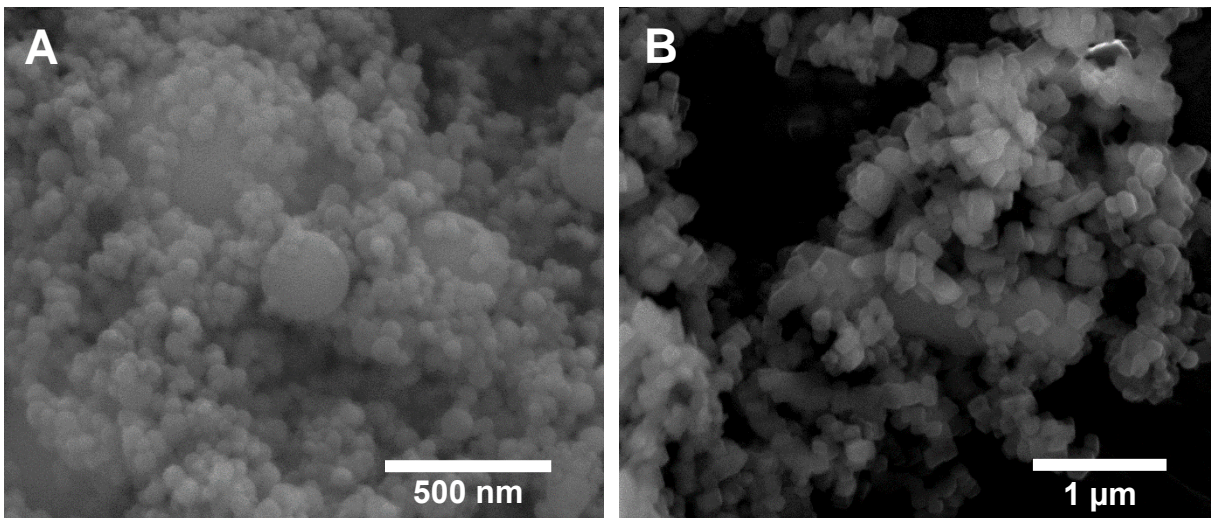
Die nachfolgenden Kapitel beschäftigen sich mit der Charakterisierung der synthetisierten Polymer-Keramik-Mikrokompositpartikel sowie der Mikropartikel, die lediglich aus dem Polymer (im Folgenden als Polymer-only bezeichnet) bestehen und als jeweilige Kontrollgruppe dienen. Die Synthesen wurden mit verschiedenen Masseverhältnissen zwischen eingesetztem Polymer und keramischen Nanopartikeln durchgeführt, um verschiedene Variationen der Mikrokomposite untereinander vergleichen zu können, damit dann eine Auswahl getroffen werden kann, welche Zusammensetzung am besten für additive Fertigungsmethoden geeignet ist. Bedingt durch verschiedene Löslichkeiten der Polymere in organischen Lösungsmitteln können zwei unterschiedliche Synthesewege angewendet werden. Der Syntheseweg **1** führt über eine Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode und der Syntheseweg **2** über eine Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmitteldiffusionsmethode. Da PCL in Dichlormethan und Ethylacetat löslich ist, kann dieses Polymer für beide Syntheserouten angewendet werden. Das Polycaprolacton für Syntheseweg **1** wird von Sigma-Aldrich und das für Syntheseweg **2** von Evonik Industries AG verwendet. Tabelle 10 zeigt alle verwendeten Polymere und den aus der Löslichkeit resultierenden Syntheseweg.

**Tabelle 10:** Übersicht der aller verwendeten Polymere.

Markenname, Firma	chemischer Name	Löslichkeit	Syntheseweg
<b>RESOMER® L 207 S</b> , Evonik Industries AG	Poly( <i>L</i> -lactid), <b>PLLA</b>	Dichlormethan	<b>1</b>
<b>RESOMER® R 207 S</b> , Evonik Industries AG	Poly( <i>D,L</i> -lactid), <b>PDLLA</b>	Dichlormethan	<b>1</b>
<b>RESOMER® LR 704 S</b> , Evonik Industries AG	Poly( <i>L</i> -lactid-co- <i>D,L</i> -lactid), <b>PLDLLA</b>	Dichlormethan	<b>1</b>
<b>Lakeshore Biomaterials™</b> <b>100 CL 7.5E</b> , Evonik Industries AG	Poly- $\epsilon$ -Caprolacton, <b>PCL</b>	Ethylacetat	<b>2</b>
<b>Polycaprolacton</b> , Sigma-Aldrich	Poly- $\epsilon$ -Caprolacton, <b>PCL</b>	Dichlormethan	<b>1</b>
<b>RESOMER® LC 703 S</b> , Evonik Industries AG	Poly( <i>L</i> -lactid-co- $\epsilon$ -caprolacton), <b>PLLCL</b>	Ethylacetat	<b>2</b>
<b>RESOMER® LG 824 S</b> Evonik Industries AG	Poly( <i>L</i> -lactide-co-glycolid); <b>PLLGA</b>	Dichlormethan	<b>1</b>

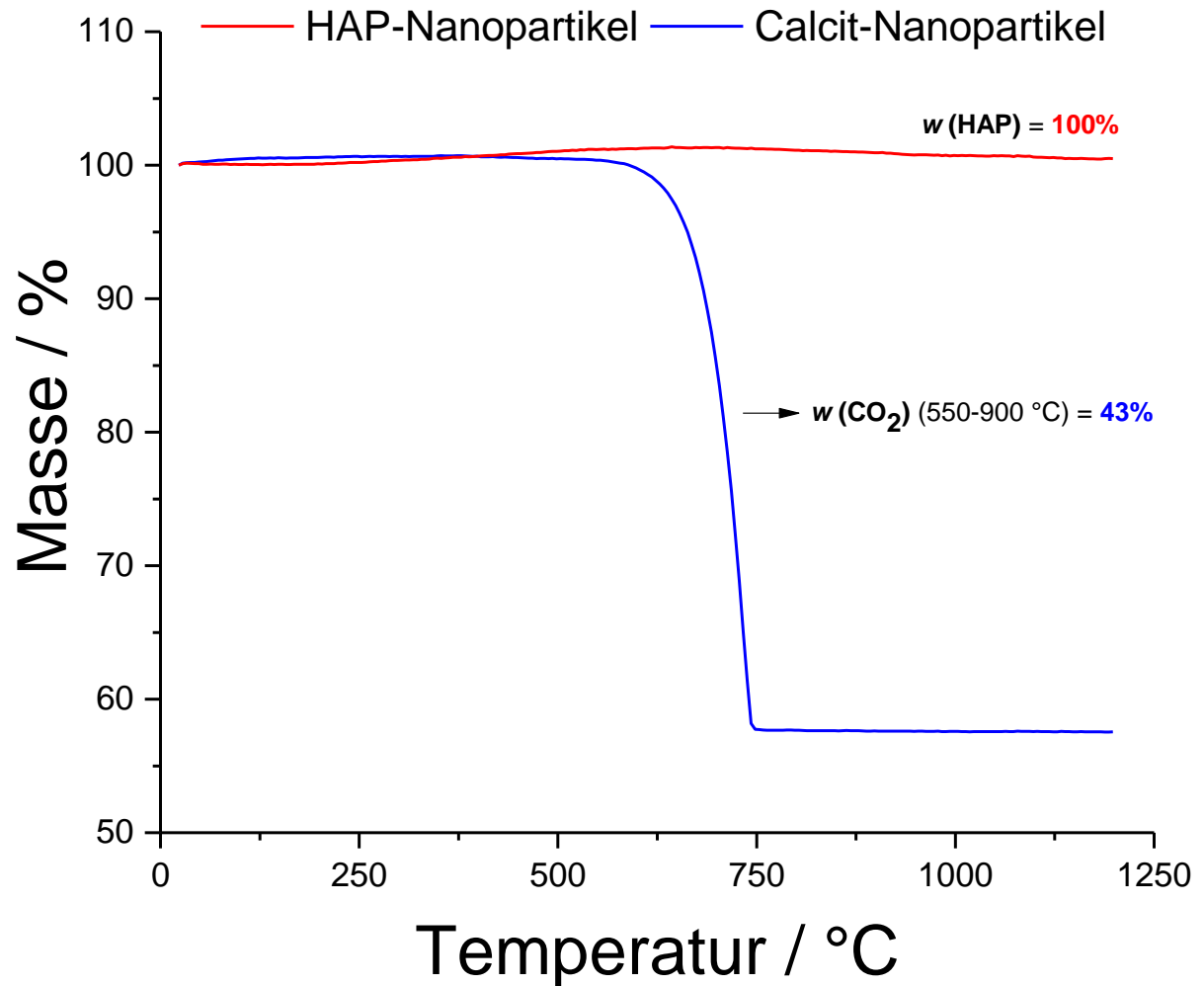
### 5.1.1. Charakterisierung der anorganischen Komponenten

Um eine mögliche Verbesserung der mechanischen Eigenschaften, der Osteokonduktivität und eine Abpufferung der sauren Degradationsprodukte zu erzielen, wurden Calciumphosphat (bezogen von Sigma-Aldrich) in Form von nanopartikulärem Hydroxylapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ; nano-HAP) und Calciumcarbonat (bezogen von Schaefer-Kalk) in Form von nanopartikulärem Calcit ( $\text{CaCO}_3$ ; nano-Calcit), der thermodynamisch stabilsten Form des Calciumcarbonats, verwendet.



**Abbildung 21:** REM-Aufnahmen der verwendeten nanopartikulären Hydroxylapatit- und Calcit-Keramiken (A) nano-HAP, (B) nano-Calcit.

Die rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (Abbildung 21A) des nanopartikulären Hydroxylapatits zeigt Partikel mit einer sphärischen Morphologie und einem durchschnittlichen Durchmesser von 80 nm (ermittelt über die Software *ImageJ*). Die ermittelte Partikelgrößenverteilung ist homogen, jedoch zeigen sich in Abbildung 21A vereinzelt sphärische Partikel, die weitaus größer sind. Die Aufnahmen der Calcit-Nanopartikel (Abbildung 21B) zeigen weitestgehend polyedrische Partikel mit einer nicht genau definierten Morphologie. Die Messung von klar definierten Partikeln hat einen durchschnittlichen Durchmesser von 140 nm ergeben (ermittelt über die Software *ImageJ*). Zur weiteren Analyse der verwendeten anorganischen Komponenten sind thermogravimetrische Analysen durchgeführt worden. In Abbildung 22 sind die aufgenommenen Thermogramme der beiden anorganischen Komponenten dargestellt.

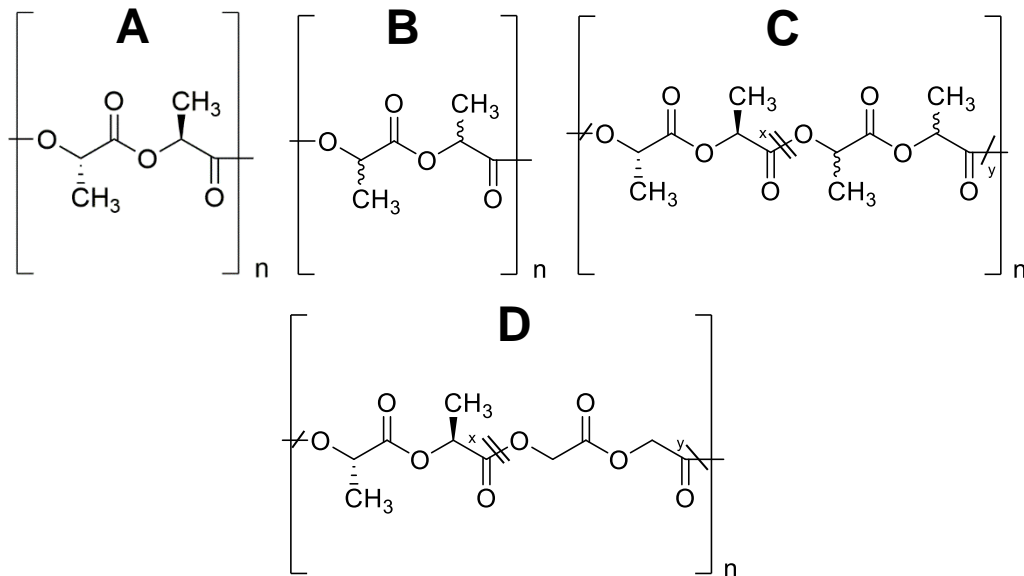


**Abbildung 22:** Thermogravimetrische Messungen ( $25\text{ mL min}^{-1}$ ;  $\text{O}_2$ -Atmosphäre,  $2\text{ K min}^{-1}$ ) der Hydroxylapatit-Nanopartikel (Sigma-Aldrich) und der Calcit-Nanopartikel (Schaefer-Kalk).

Für die Hydroxylapatit-Nanopartikel hat sich aufgrund ihrer Beständigkeit gegenüber Sauerstoff oder Pyrolyse kein Massenverlust ergeben. Im Temperaturbereich zwischen  $550\text{--}900\text{ }^\circ\text{C}$  erfolgt die Decarboxylierung (Austrieb von  $\text{CO}_2$ ) des Carbonates, woraus in diesem Bereich ein Masseverlust von  $43\%$  resultiert. Für die Calcit-Nanopartikel ergibt sich damit ein Calciumcarbonatgehalt von  $\sim 98\%$ . Die Berechnung wird in Kapitel 5.1.2.1 näher beschrieben.

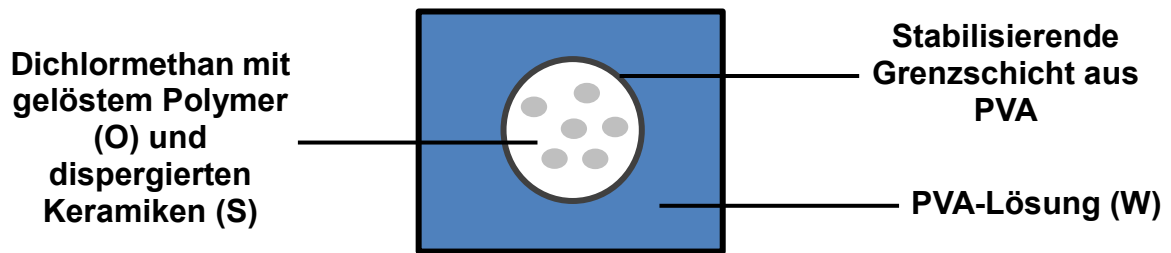
### 5.1.2 Synthese der Polylactid-Mikrokompositpartikel über eine Lösungsmittelverdampfungsmethode

Die Synthese der Mikrokompositpulver ist, wie in Kapitel 4.1.1.1 beschrieben, erfolgt. Abbildung 23 zeigt die bei diesem Syntheseweg verwendeten Polymere.



**Abbildung 23:** Polyester zur Synthese über die Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode. (A) Poly(L-Lactid); **PLLA**; teilkristallin (B) Poly(D,L-lactid); **PDLLA**; amorph (C) Poly(L-lactid-co-D,L-lactid); **PLDLLA**; amorph (D) Poly(L-lactide-co-glycolid); **PLLGA**.

Um die Affinität der hydrophilen Keramikpartikel zum organischen Lösungsmittel für den Emulgationsvorgang zu erhöhen, werden das nano-HAP und das nano-Calcit mit dem in Dichlormethan zuvor gelösten Polymer 48 h lang unter Rückflusskühlung bei 78 °C gerührt. Dies führt zu einer Absorption der hydrophoben Polymere auf den hydrophilen Keramiken, woraus ein erhöhter Einschluss der Keramikpartikel in die Polymermatrix resultiert.<sup>[142]</sup> Abbildung 24 zeigt schematisch die Stabilisierung der PVA-stabilisierten Öl-Tröpfchen während des Emulsionsvorgangs. Das PVA wirkt dabei als Tensid und stabilisiert die dispergierten Öl-Tropfen in der kontinuierlichen wässrigen Phase.



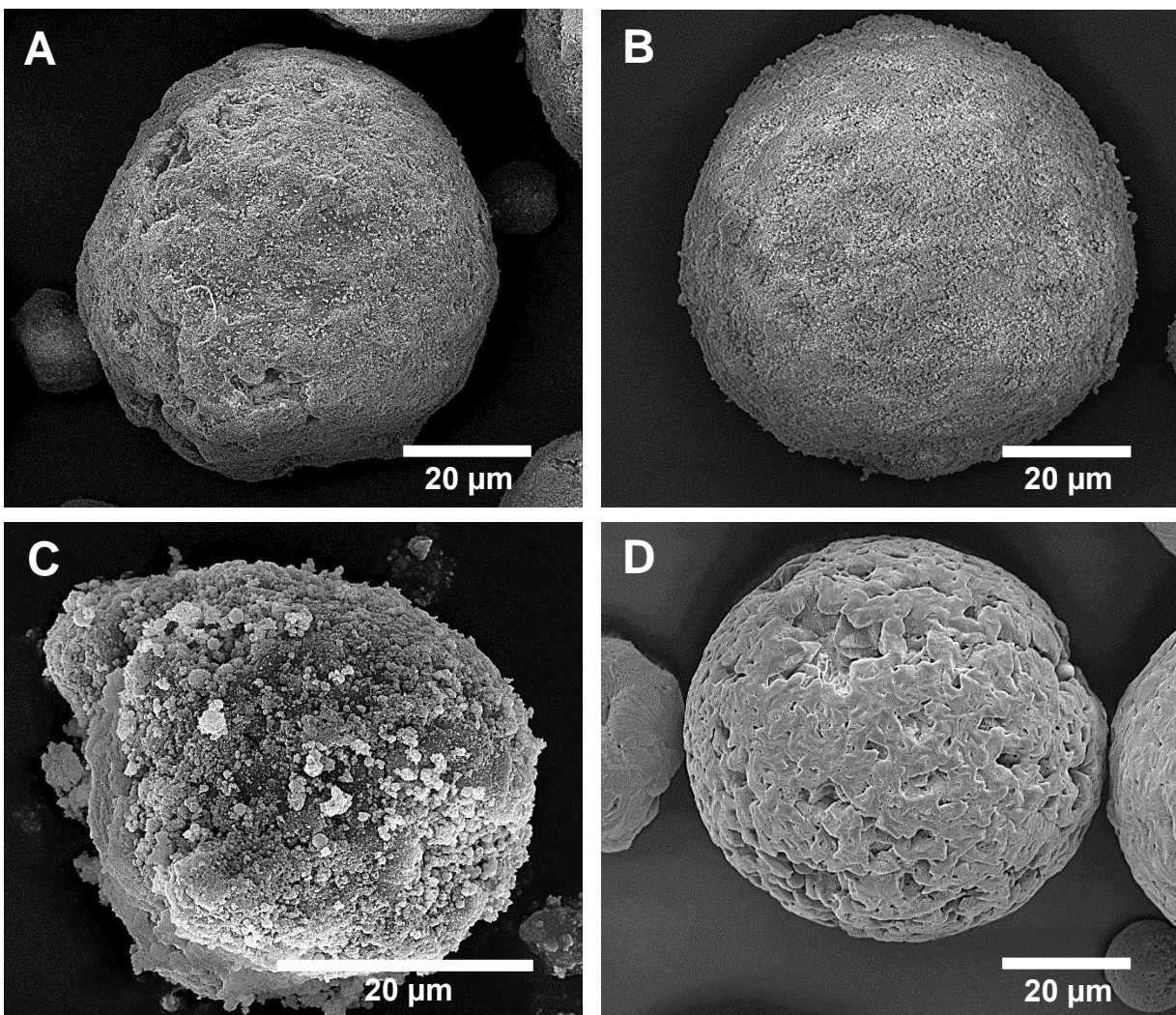
**Abbildung 24:** Schema der PVA-stabilisierten Öl-Phase während des Emulsionsvorgangs.

Durch Verdampfen des Dichlormethans fällt aufgrund der Unlöslichkeit in Wasser das Polymer in Form von Mikropartikeln aus und schließt die Keramiken in die Polymer-Matrix ein. Da die entstandenen Polymer-Keramik-Mikrokomposite eine höhere Sedimentationsgeschwindigkeit aufweisen (größere Partikel) als nicht eingeschlossene keramische Nanopartikel, kann so eine Trennung über Sedimentation und anschließendem Abdekantieren der wässrigen Phase erreicht werden. Das überschüssige PVA kann mittels mehrfacher Zentrifugation entfernt werden. Dies ist durch eine starke Reduktion der Schaumbildung (Luft/Wasser-Dispersion), die durch das PVA (Tensidwirkung) hervorgerufen wird, nach jedem Zentrifugationsschritt zu erkennen.



### 5.1.2.1 PLLA-Keramik-Mikrokompositpartikel

In diesem Abschnitt werden die synthetisierten PLLA-Keramik-Mikrokompositpulver beschrieben. Die Synthese verläuft über eine Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode mit verschiedenen Massenverhältnissen zwischen eingesetztem Polymer und Keramik. Es wurden Ausbeuten von durchschnittlich 72 % erreicht. Wie in Kapitel 4.1.1.1 beschrieben ist, wird das Mikrokomposit nach dem Trocknungsvorgang gut gemörsert, bis ein homogenes, weißes Pulver entsteht. Die REM-Aufnahmen in Abbildung 25 zeigen jeweils ein repräsentatives Partikel aus den hergestellten Mikrokompositpulvern.

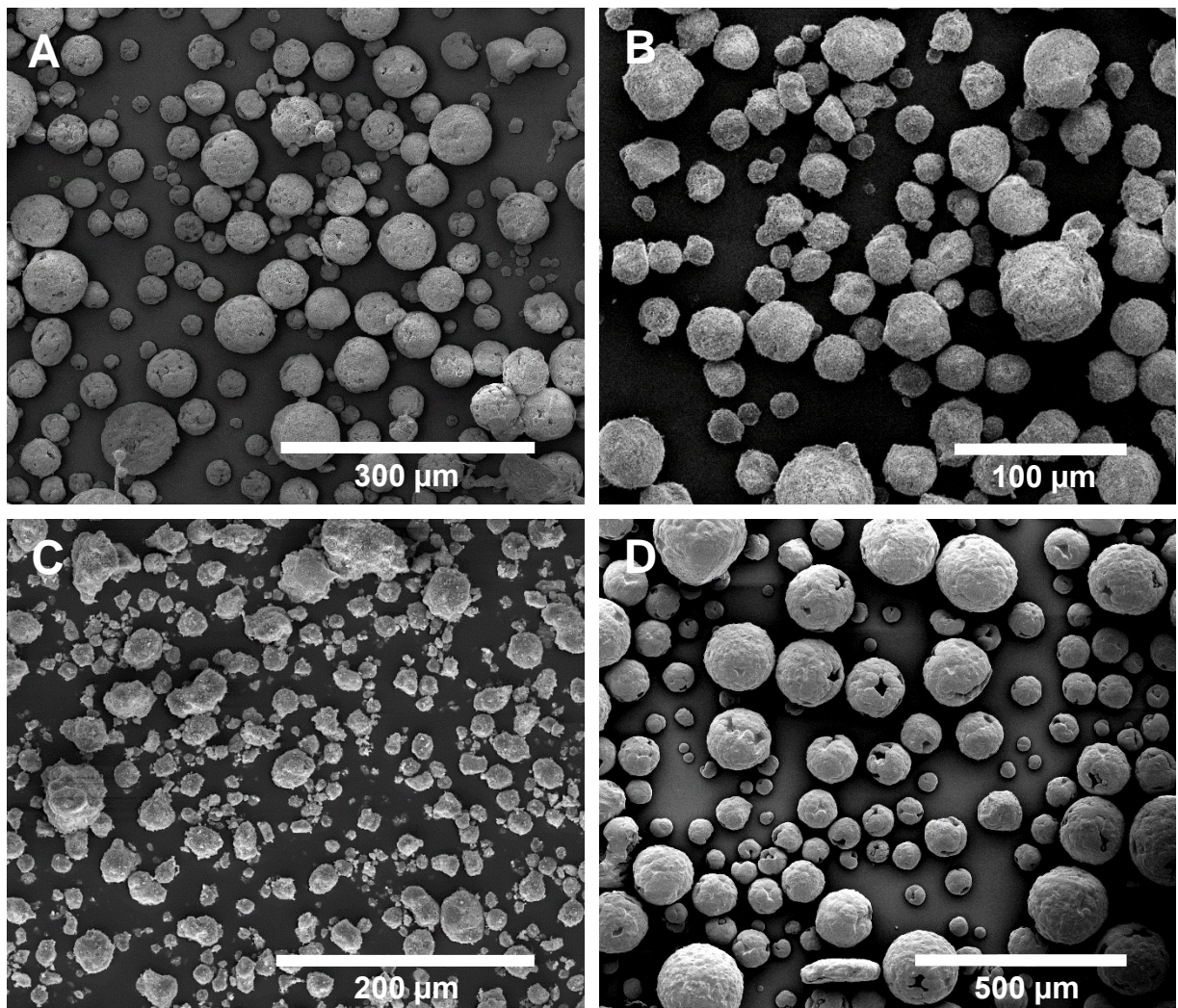


**Abbildung 25:** REM-Aufnahmen der PLLA-Mikrokompositpartikel. (A) PLLA-Keramik-85:15 (B) PLLA-Keramik-70:30 (C) PLLA-Keramik-50:50 (D) PLLA-only.

Die REM-Aufnahmen (Abbildung 25A bis D) weisen sphärische Partikel mit einem Durchmesser von ungefähr 40-50 µm auf. Es ist gut zu erkennen, dass mit steigendem Keramikanteil die Oberflächenbeladung mit nano-HAP und nano-Calcit zunimmt.



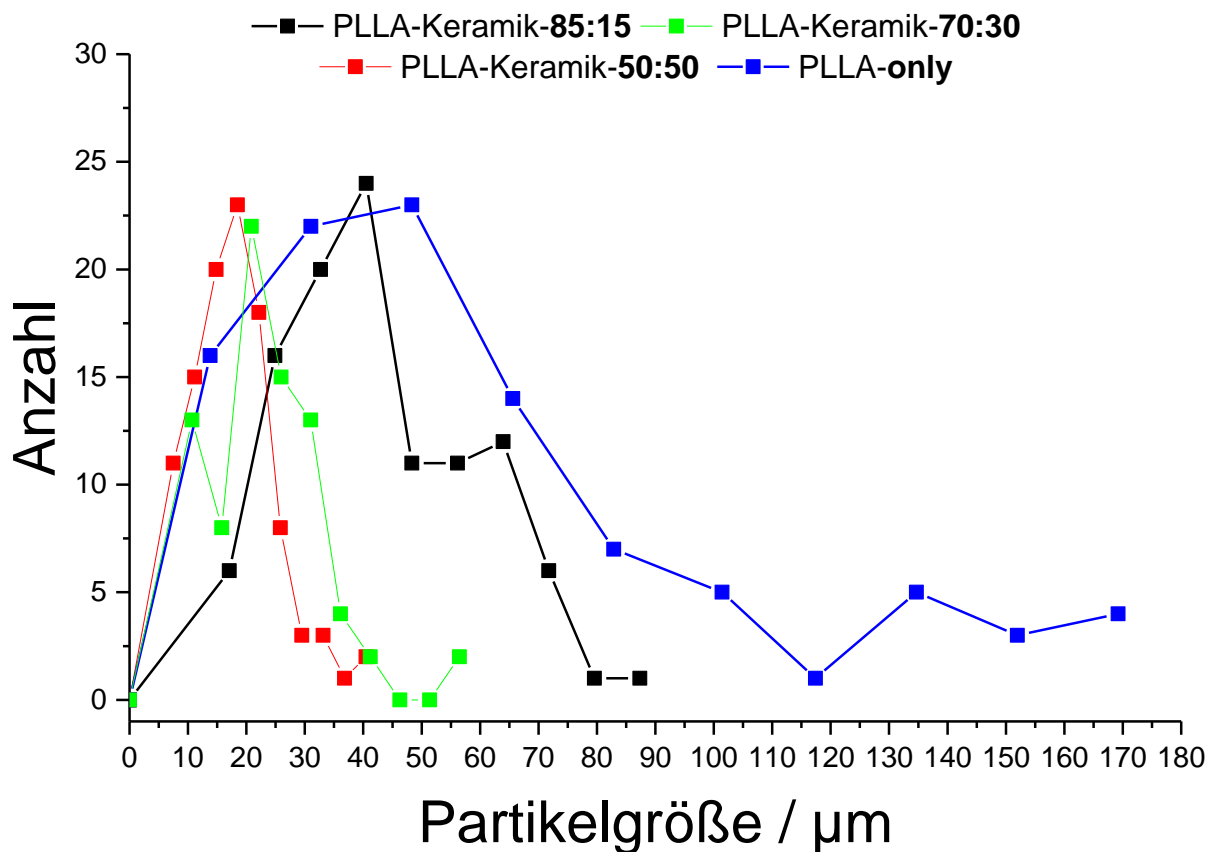
Die Oberfläche der reinen PLLA-only-Mikropartikel zeigt eine hohe Tendenz zur Furchenbildung, welche im Vergleich zu den anderen Polylactid-Mikropartikeln beim PLLA am stärksten auftritt. Des Weiteren erkennt man einige PLLA-only-Mikropartikel mit defekten Oberflächen, wodurch hohle Strukturen in diesen sichtbar werden. Die Bildung dieser hohlen Partikel tritt offenbar während des Emulgationsprozesses und dem anschließenden Verdampfen des Dichlormethans ein. Eine mögliche Erklärung kann der Einschluss von Luftblasen in die Öl-Phase sein, während diese in die wässrige Phase (PVA) gegeben und im HDPE-Gefäß emulgiert wird. Die Entfernung des Dichlormethans führt zur Ausfällung des Polylactids und somit zur Bildung einiger hohler Mikropartikel. Die Bildung der hohlen Strukturen wird offenbar bei Anwesenheit keramischer Nanopartikel unterdrückt. In den Abbildung 26A bis D werden die Übersichtsaufnahmen der hergestellten Mikrokompositpartikel dargestellt.



**Abbildung 26:** Übersichtsaufnahmen der PLLA-Mikrokompositpartikel. (A) PLLA-Keramik-85:15 (B) PLLA-Keramik-70:30 (C) PLLA-Keramik-50:50 (D) PLLA-only.

## 5. Ergebnisse und Diskussion

Auch die Übersichtsaufnahmen (Abbildung 26A bis D) verdeutlichen die sphärische Morphologie der Partikel. Des Weiteren hat sich gezeigt, dass die Sedimentation als Aufreinigungsschritt geeignet ist, da keine einzelnen, nicht in die Polymer-Matrix eingelagerten keramischen Nanopartikel, neben den Mikrokompositpartikeln vorliegen. Zur Überprüfung, ob das generierte Mikrokompositpulver für additive Fertigungsverfahren hinsichtlich der Größe geeignet ist, wurde die Größenverteilung über die REM-Übersichtsaufnahmen mit der Software *ImageJ* bestimmt.



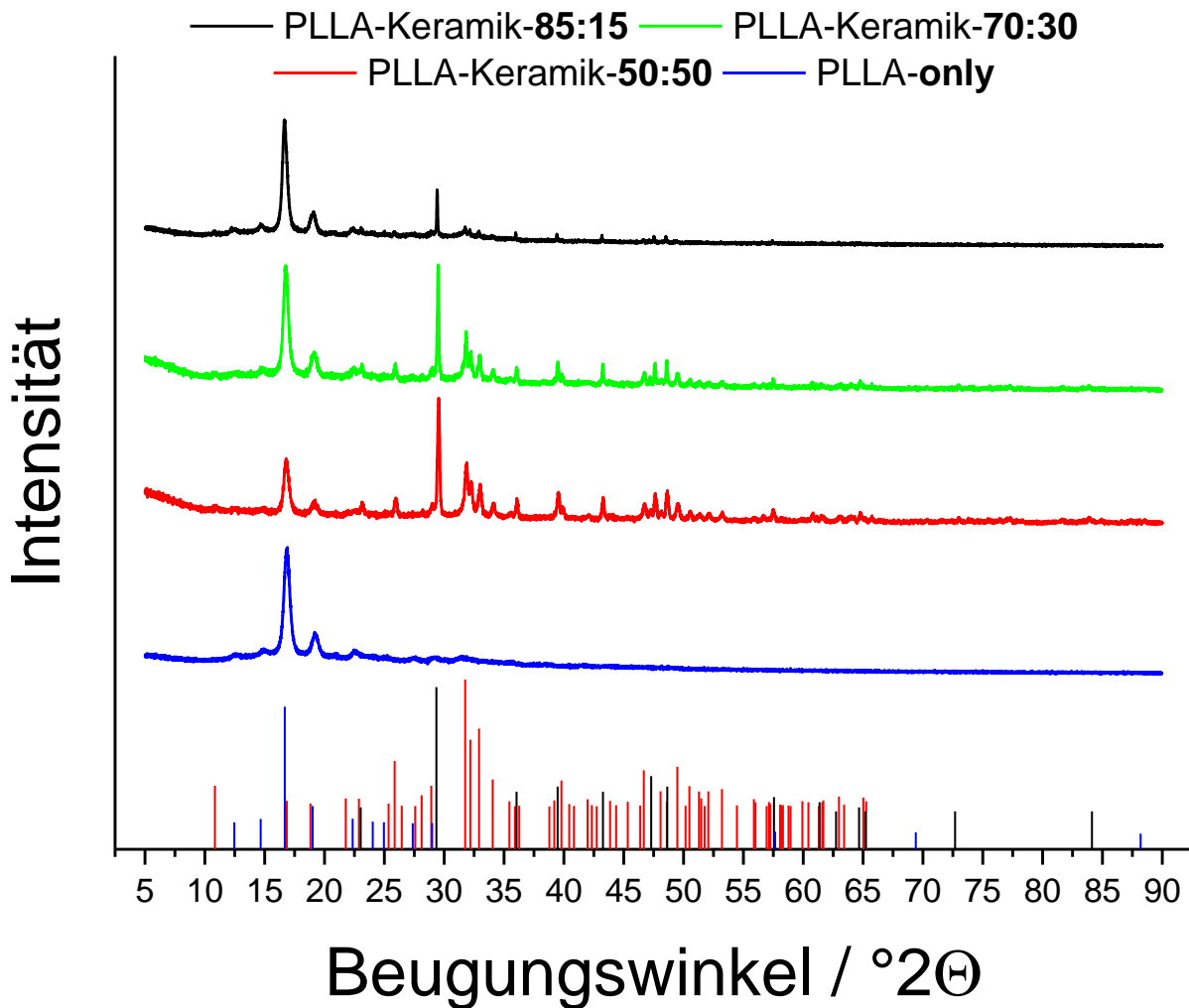
**Abbildung 27:** Größenverteilung der PLLA-Mikrokompositpartikel, bestimmt mit der Software *ImageJ*.

Die Synthese von Mikropartikeln über Emulsionstechniken führt zu stark dispersen Größenverteilungen.<sup>[143]</sup> Dies wird auch bei Betrachtung der Verteilung der hergestellten PLLA-Mikrokompositpartikel deutlich (Abbildung 27). In Tabelle 11 ist die aus den Übersichtsaufnahmen ermittelte Größenverteilung dargestellt.

**Tabelle 11:** Darstellung der Größenverteilung der Mikropartikel ( $n=100$ ).

<b>Zusammensetzung</b>	<b>Durchschnittliche Größe / <math>\mu\text{m}</math></b>	<b>Standardabweichung / <math>\mu\text{m}</math></b>
PLLA-only	68	$\pm 42$
PLLA-Keramik-85:15	36	$\pm 15$
PLLA-Keramik-70:30	33	$\pm 13$
PLLA-Keramik-50:50	28	$\pm 12$

Es zeigt sich, dass die PLLA-Keramik-Mikrokompositpartikel im Vergleich zu PLLA-only Mikropartikeln deutlich kleiner waren. Die Verwendung von Feststoffen wie des nanopartikulären Hydroxylapatits und Calcits führt während des Emulsionsprozesses zu einer weiteren unterstützenden Stabilisierung. Diese feststoffstabilisierten Emulsionen werden nach ihrem Entdecker *S.U. Pickering*, Pickering-Emulsionen genannt.<sup>[93, 144]</sup> Der Unterschied zwischen der mittleren Größe der Partikel mit bzw. ohne Keramiken zeigt, dass eine Bildung und Stabilisierung von kleinen Öl-Tröpfchen möglich ist und zu kleineren Partikeln führt.<sup>[145]</sup> Durch Anlagerung der Feststoffe an die Phasengrenzfläche zwischen Öl und Wasser wird die Grenzflächenspannung abgesenkt, woraus eine Absenkung der Grenzflächenenergie resultiert.<sup>[146]</sup>



**Abbildung 28:** Pulverdiffraktogramme der PLLA-Mikrokompositpartikel mit verschiedenen Zusammensetzungen, Referenzsignale: PLLA (blau); Hydroxylapatit (rot), Calcit (schwarz).

Die Pulverdiffraktogramme in Abbildung 28 zeigen die erwarteten Reflexe der Keramiken und des PLLA. Da es sich bei Poly(*L*-Lactid) um ein teilkristallines Polymer handelt, ist eine Analyse mittels Röntgenpulverdiffraktometrie möglich.<sup>[147]</sup> Der Vergleich mit den Reflexen aus der ICDD-Datenbank zeigt, dass keine Phasenumwandlung der beteiligten Komponenten während der Synthese stattgefunden hat.

Zur Bestätigung, ob die Zusammensetzung der Mikrokompositpartikel den in der Synthese eingesetzten Massenverhältnissen entsprechen, sind thermogravimetrische Messungen angewendet worden. Die thermogravimetrischen Messungen wurden unter O<sub>2</sub>-Atmosphäre (25 mL min<sup>-1</sup>) in einem Temperaturbereich von 30-1200 °C mit einer Heizrate von 2 K min<sup>-1</sup> durchgeführt. Die Stufen in den abgebildeten Kurven stellen Oxidationsreaktionen der verschiedenen Komponenten dar, woraus ein Masseverlust resultiert. Anhand der Decarboxylierung des Calcites (CaCO<sub>3</sub>, zweite Stufe) wird die Berechnung der Massenanteile demonstriert.



Die Berechnung des Calcitanteils lässt sich über den Massenverlust der zweiten Stufe berechnen (Gleichung 15, Decarboxylierung). Bezogen auf das Calcit (100 %) beträgt der Massenanteil des Kohlenstoffdioxids 44 % und der des Calciumoxids 56 %. Das nano-HAP und das CaO bilden die Restmasse der thermogravimetrischen Messungen und verbleiben somit im Tiegel.

$$\text{Calciumcarbonat [\%]} = \frac{w_{\text{CO}_2}}{44} \cdot 100 \quad \text{Gleichung 15}$$

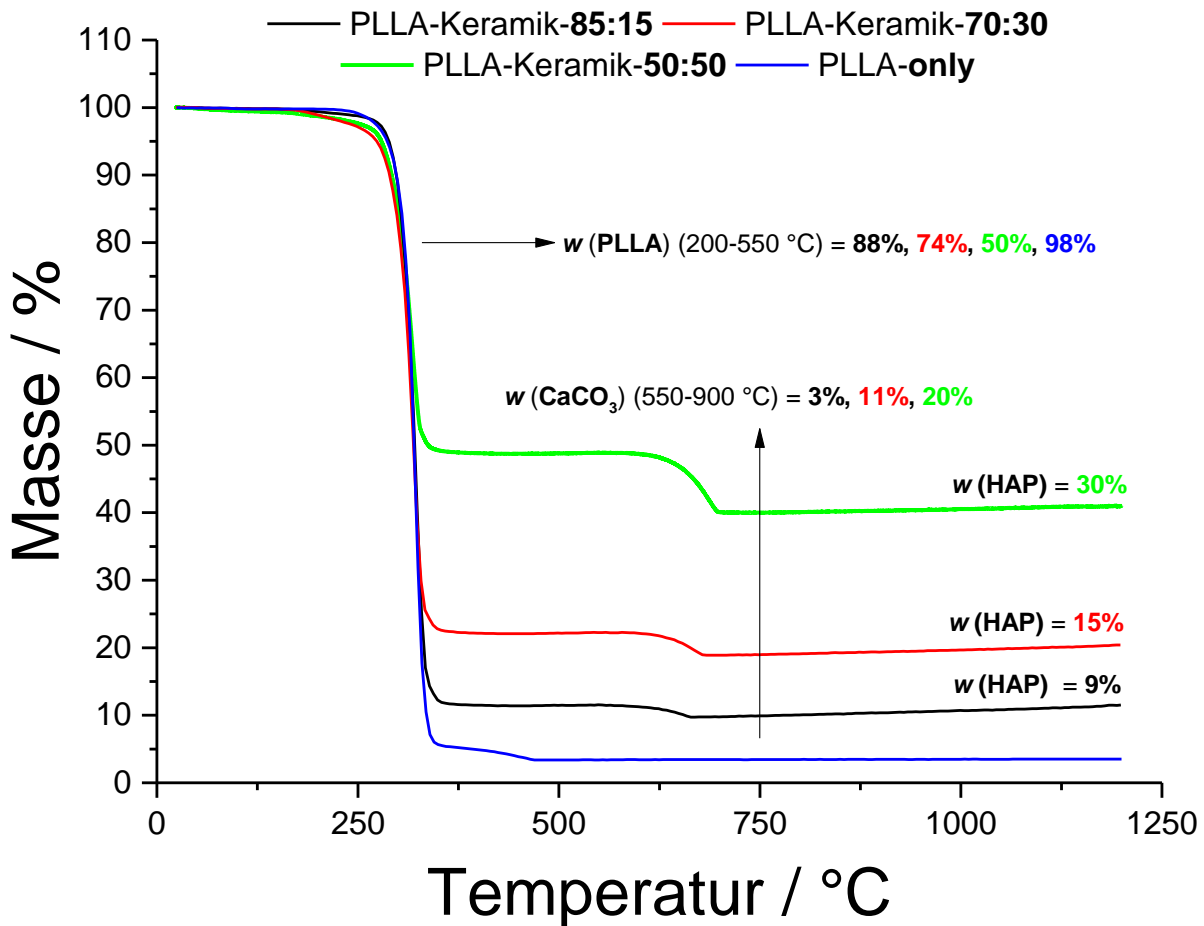
Der Calciumoxidanteil ergibt sich wie folgt.

$$\text{Calciumoxid [\%]} = \frac{w_{\text{CO}_2}}{44} \cdot 56 \quad \text{Gleichung 16}$$

Zur Bestimmung des Hydroxylapatit-Anteils wird die Differenz der Restmasse und des errechneten Calciumoxidanteiles gebildet.

$$\text{HAP [\%]} = \text{Restmasse} - \text{Calciumoxid} \quad \text{Gleichung 17}$$

In allen thermogravimetrischen Abbildungen dieser Arbeit wird der resultierende Calciumcarbonatgehalt (CaCO<sub>3</sub>), der über den Masseverlust des Kohlenstoffdioxids errechnet wird, im Thermogramm in Massenprozent angegeben (Gleichung 15). Dies gilt ebenfalls für den Polymergehalt und den über die Restmasse errechnete Massenanteil des Hydroxylapatits.

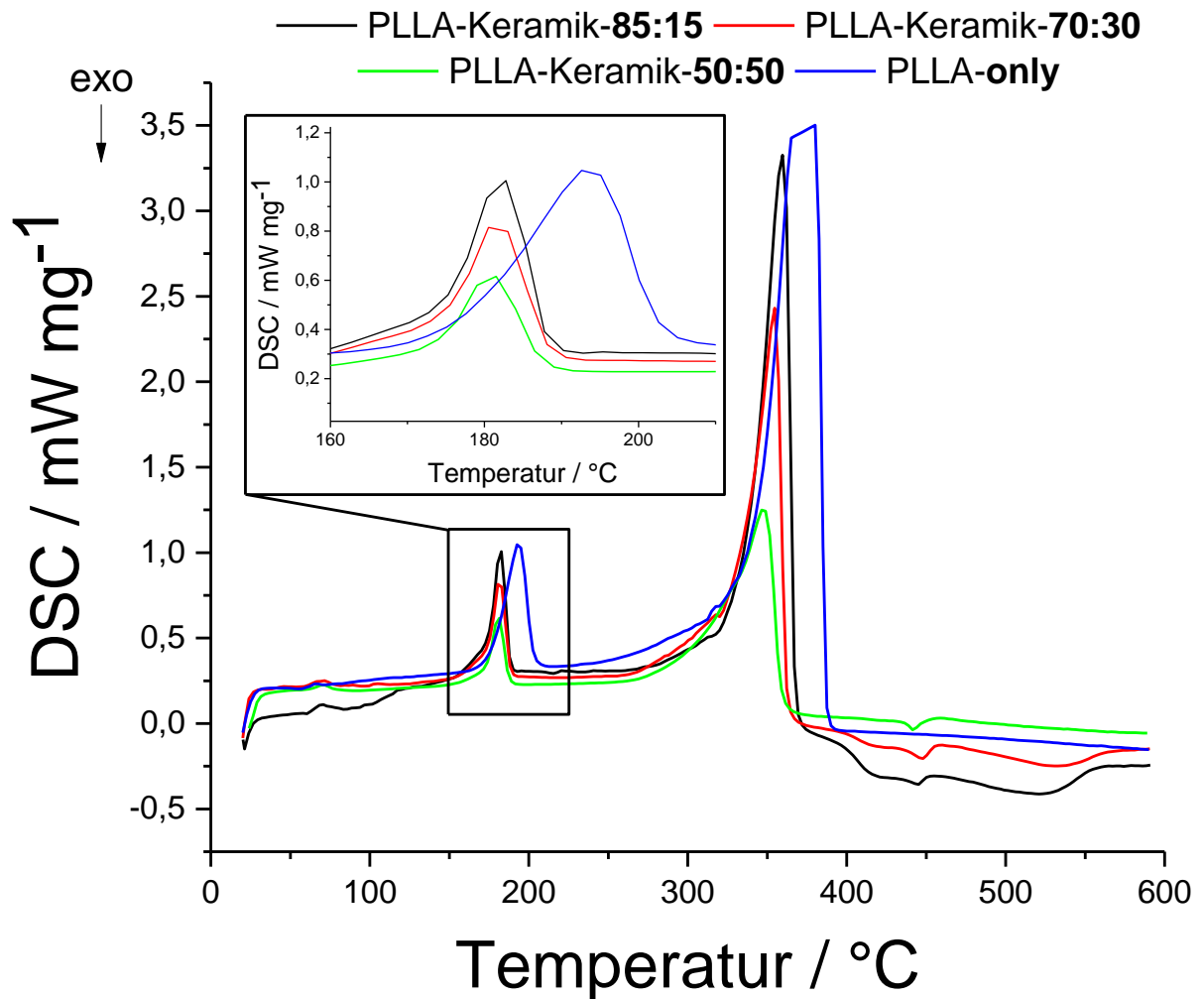


**Abbildung 29:** Thermogravimetrische Analyse ( $25\text{ mL min}^{-1}$ ;  $\text{O}_2$ -Atmosphäre,  $2\text{ K min}^{-1}$ ) der PLLA-Mikrokompositpartikel.

Über den Anteil des gebildeten CaO und des nicht reagierten nano-HAPs kann der Keramikanteil über Gleichung 15-17 berechnet werden. Die thermogravimetrische Analyse (Abbildung 29) der PLLA-Keramik-Mikrokompositpartikel zeigt, dass es möglich ist, die Zusammensetzung der Partikel über die eingesetzten Massen der Komponenten zu steuern.

Zur weiteren Charakterisierung der synthetisierten PLLA-Mikrokompositpartikel sind DSC-Messungen (engl. *differential scanning calorimetry*, dynamische Differenzkalorimetrie) durchgeführt worden (Abbildung 30). Die Messungen erfolgten in Argon-Atmosphäre ( $50\text{ mL min}^{-1}$ ) in einem Temperaturbereich von  $25-600\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit einer Heizrate von  $10\text{ K min}^{-1}$ . Die Auswertung der Peaks zur Ermittlung der Schmelz- und Zersetzungstemperatur fand mit der Methode der „komplexen Peakauswertung“ der Software *Proteus*® statt und wurde bei allen nachfolgenden DSC-Kurven verwendet.





**Abbildung 30:** DSC-Kurven (50 mL min<sup>-1</sup>; Ar-Atmosphäre) der PLLA-Mikrokomposite mit verschiedenen Zusammensetzungen.

Für die hergestellten PLLA-Keramik-Mikrokompositpartikel und für reine PLLA-Mikro-partikel kann eine Glasübergangstemperatur ( $T_g$ ) von 65-68 °C, welche mit der Literatur übereinstimmt, ermittelt werden.<sup>[148, 149]</sup> Der vergrößerte Ausschnitt zeigt endotherme Peaks, die den Polymerschmelzpunkt ( $T_{fus}$ ) der Partikel beschreiben. Dieser wird mit zunehmenden Polymergehalt zu höheren Temperaturen verschoben. Die Schmelzpunkte der verschiedenen Zusammensetzungen entsprechen den in der Literatur angegebenen Schmelzpunkten für das Poly(L-Lactid).<sup>[150, 151]</sup> Ebenfalls ist bei der Zersetzungstemperatur ( $T_{dec}$ ) der Effekt der Temperaturerhöhung mit zunehmendem Polymergehalt zu beobachten. Des Weiteren befindet sich die Zersetzungstemperatur ( $T_{dec}$ ) im Temperaturbereich, wie er in der Literatur für Polylactide angegeben wird.<sup>[152]</sup> In Tabelle 12 werden die aus der komplexen Peakauswertung ermittelten Werte dargestellt.

## 5. Ergebnisse und Diskussion

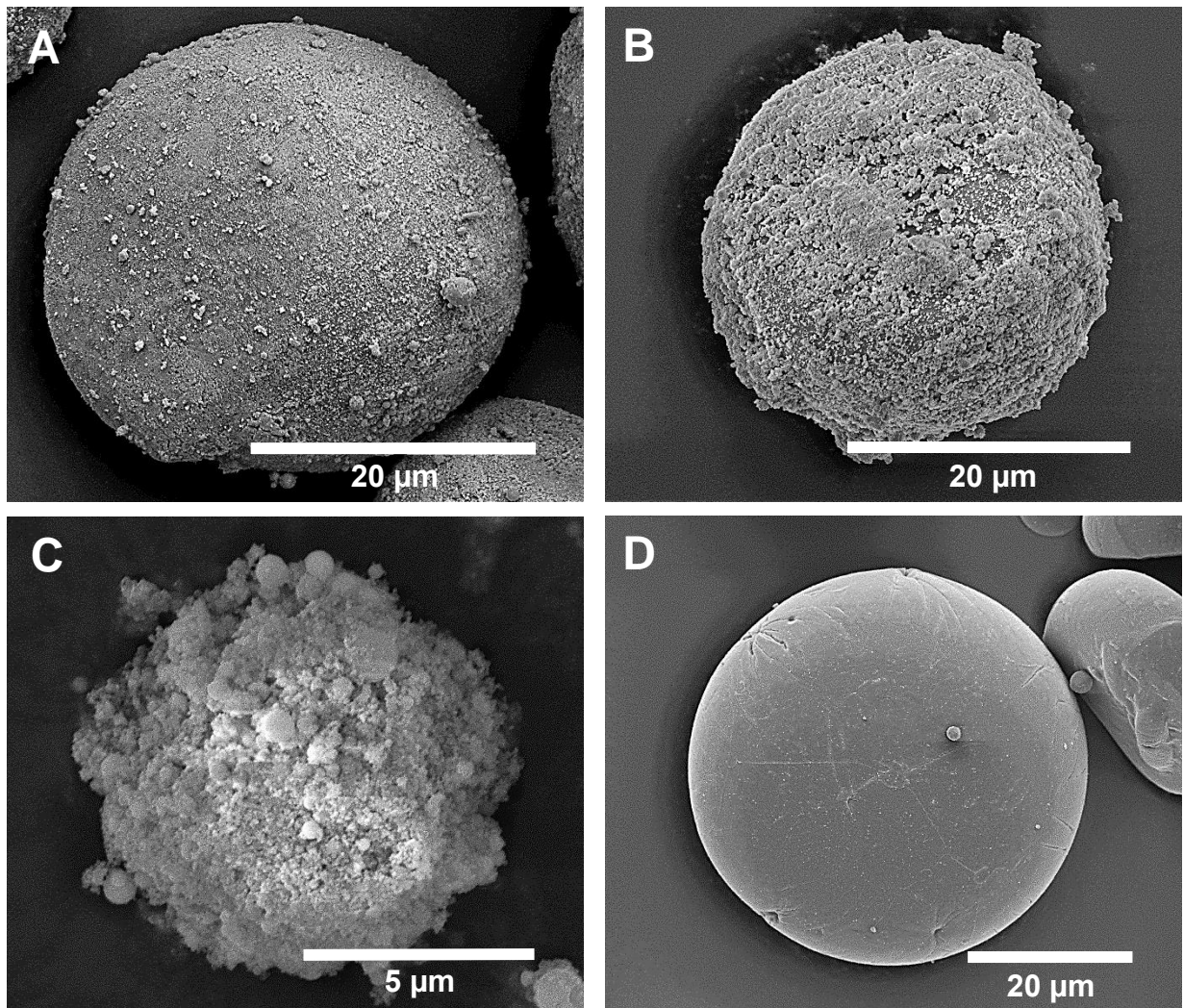
**Tabelle 12:** Ergebnisse der DSC-Messungen.

Zusammensetzung	$T_{gt}$ / °C	$T_{fus}$ / °C		$T_{dec}$ / °C	
		onset	Peak	onset	Peak
PLLA-Keramik- <b>85:15</b>	64	175	182	336	360
PLLA-Keramik- <b>70:30</b>	65	175	182	333	354
PLLA-Keramik- <b>50:50</b>	68	175	181	320	348
PLLA-only	64	177	193	346	381



### 5.1.2.2 PDLLA-Keramik-Mikrokompositpartikel

In diesem Abschnitt werden die synthetisierten PDLLA-Keramik-Mikrokompositpartikel beschrieben. Die Synthese verläuft über eine Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode mit verschiedenen Masseverhältnissen zwischen Polymer und Keramik. Es wurden Ausbeuten von durchschnittlich 74 % erreicht. Die REM-Aufnahmen in Abbildung 31 zeigen jeweils ein repräsentatives Partikel aus den hergestellten Mikrokompositen.



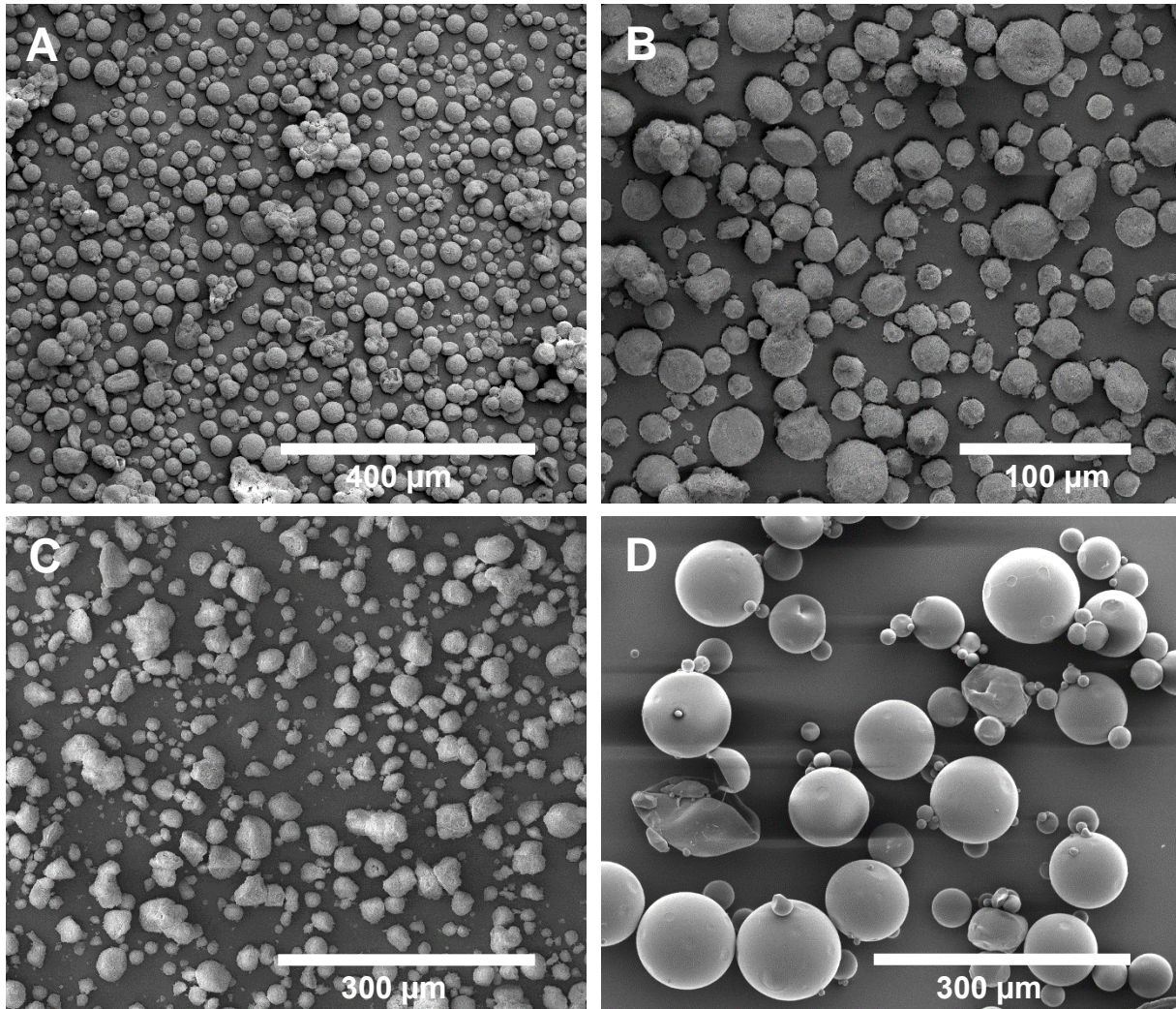
**Abbildung 31:** REM-Aufnahmen der PDLLA-Mikrokompositpartikel. (A) PDLLA-Keramik-85:15 (B) PDLLA-Keramik-70:30 (C) PDLLA-Keramik-50:50 (D) PDLLA-only.

Die rasterelektronenmikroskopischen Nahaufnahmen (Abbildung 31) zeigen sphärische Mikropartikel mit einer Größe zwischen 10-30 µm. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Beladung der Oberfläche mit keramischen Partikeln mit steigendem Massenverhältnis zunimmt.



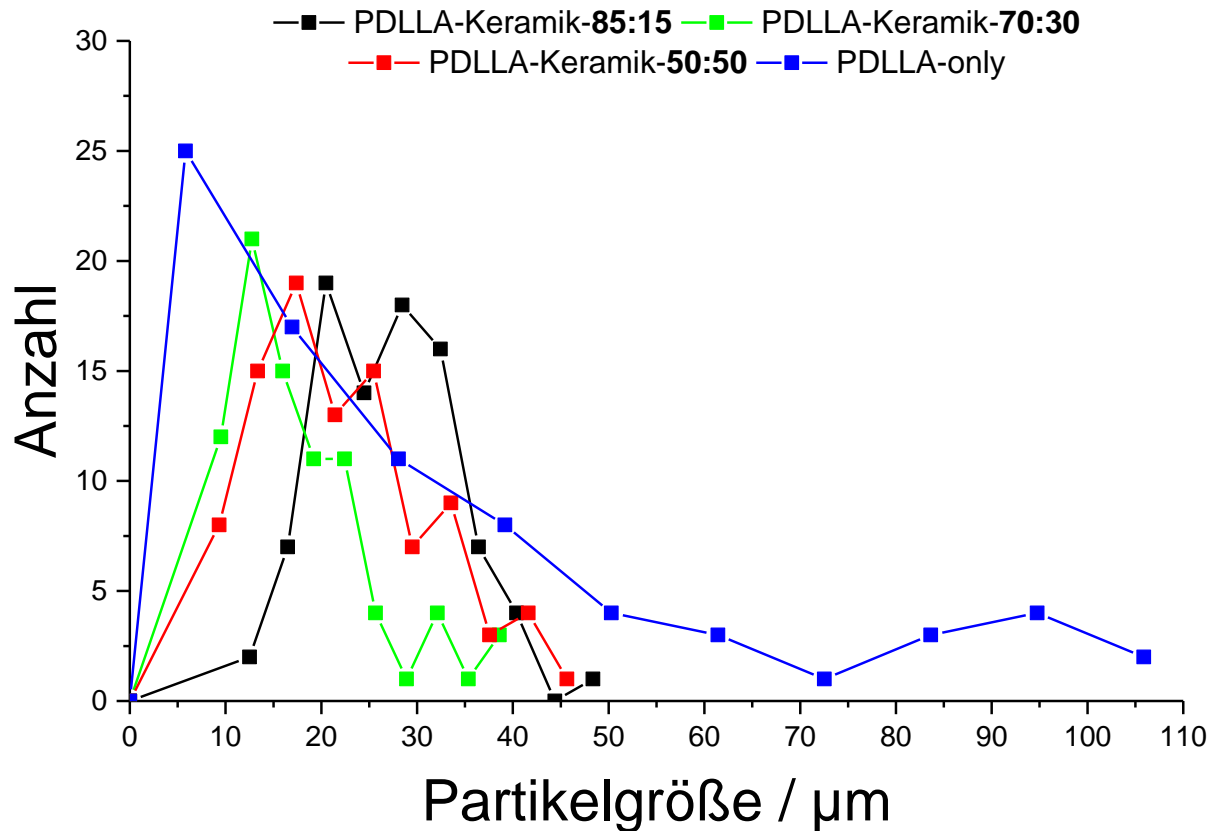
## 5. Ergebnisse und Diskussion

Im Vergleich zu den PLLA-only-Mikropartikeln weisen die PDLLA-only-Mikropartikel eine glatte Oberfläche ohne Furchenbildung auf. Die Abbildung 32A bis D zeigen die Übersichtsaufnahmen der PDLLA-Keramik-Mikrokompositpartikel zur Bestimmung der Größenverteilung.



**Abbildung 32:** Übersichtsaufnahmen der PDLLA-Mikrokompositpartikel. (A) PDLLA-Keramik-85:15 (B) PDLLA-Keramik-70:30 (C) PDLLA-Keramik-50:50 (D) PDLLA-only.

Auch die Übersichtsaufnahmen (Abbildung 32) verdeutlichen die sphärische Morphologie der Partikel sowie die homogene Beladung der Partikel mit keramischen Nanopartikeln. Des Weiteren zeigt sich, dass die Sedimentation auch bei diesem Polymer-Keramik-Mikrokomposit als Aufreinigungsschritt geeignet ist, da keine einzelnen, nicht in die Polymer-Matrix eingelagerten keramischen Nanopartikel, neben den Mikrokompositpartikeln vorliegen.



**Abbildung 33:** Größenverteilung der PDLLA-Mikrokompositpartikel, bestimmt mit der Software *ImageJ*.

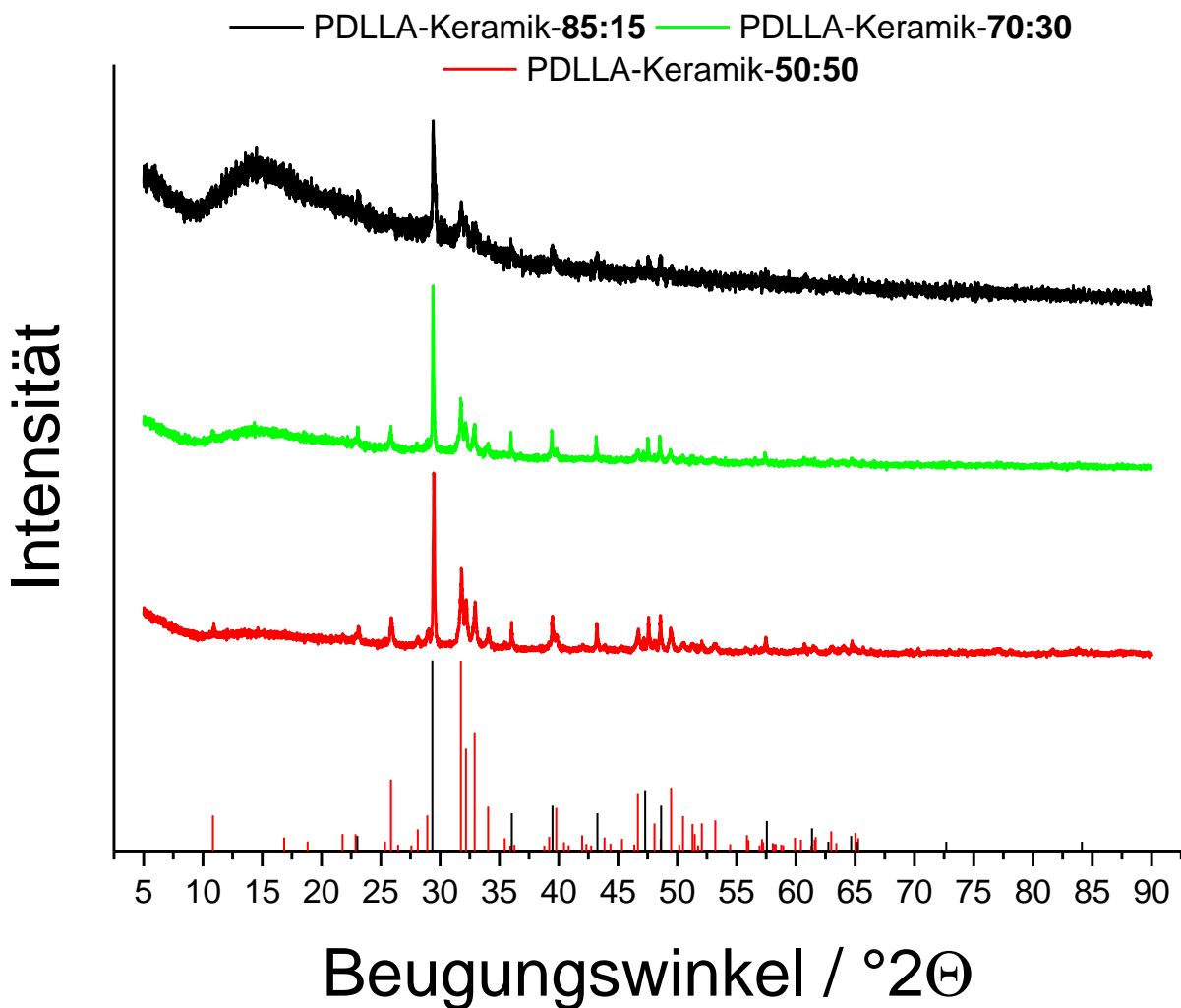
Die Synthese von Mikropartikeln über Emulsionstechniken führt zu stark inhomogenen Größenverteilungen.<sup>[143]</sup> Diese Tatsache wird wie bei den PLLA-Kompositen auch bei Betrachtung der Größenverteilung der hergestellten PDLLA-Mikrokompositpartikel deutlich (Abbildung 33).

**Tabelle 13:** Darstellung der Größenverteilung der Mikropartikel ( $n=100$ ).

Zusammensetzung	Durchschnittliche Größe / $\mu\text{m}$	Standardabweichung / $\mu\text{m}$
PDLLA-only	38	$\pm 24$
PDLLA-Keramik-85:15	29	$\pm 7$
PDLLA-Keramik-70:30	20	$\pm 7$
PDLLA-Keramik-50:50	24	$\pm 9$

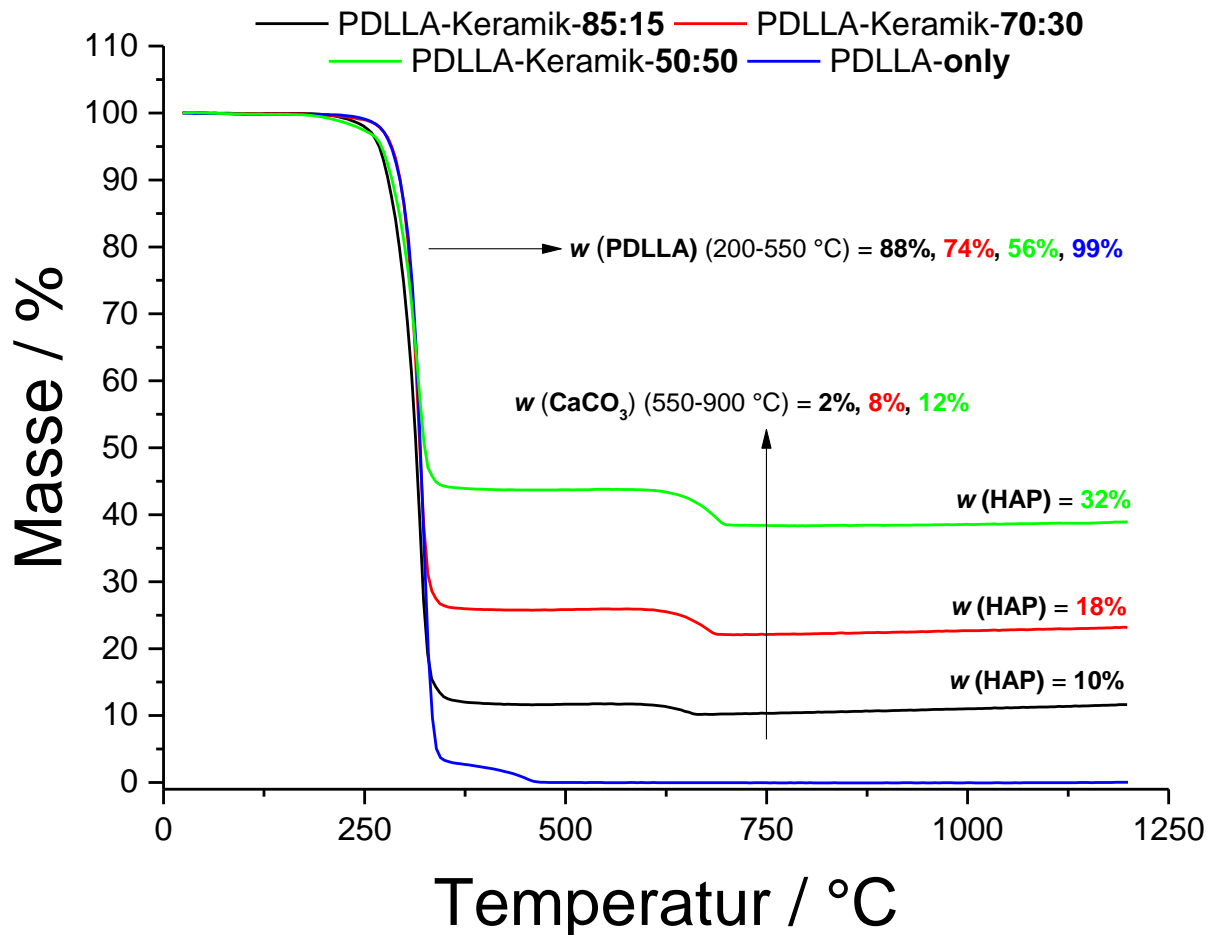
## 5. Ergebnisse und Diskussion

Die Auswertung der Partikelgrößenverteilungen ergibt, dass die PDLLA-Keramik-Mikrokomposite im Vergleich zu den PDLLA-only-Mikropartikeln kleiner sind. Dies lässt sich mit dem stabilisierenden Effekt der eingesetzten Nanopartikel erklären.<sup>[145, 153]</sup> Die Reflexe im Pulverdiffraktogramm (Abbildung 34) zeigen, dass während der Synthese keine Phasenumwandlungen des nano-HAPs oder des nano-Calcits aufgetreten sind. Des Weiteren ist zu erkennen, dass mit steigendem PDLLA-Massenanteil in den Mikrokompositpulvern der amorphe Charakter des PDLLA im Pulverdiffraktogramm deutlicher sichtbar wird (breiter Halo).<sup>[154]</sup>



**Abbildung 34:** Pulverdiffraktogramme der PDLLA-Mikrokompositpartikel mit verschiedenen Zusammensetzungen, Referenzsignale: Hydroxylapatit (rot), Calcit (schwarz).

Im Folgenden werden die thermogravimetrischen Untersuchungen der PDLLA-Keramik-Mikrokomposite betrachtet (Abbildung 35). Die thermogravimetrischen Messungen wurden unter O<sub>2</sub>-Atmosphäre (25 mL min<sup>-1</sup>) in einem Temperaturbereich von 30-120 °C mit einer Heizrate von 2 K min<sup>-1</sup> durchgeführt.

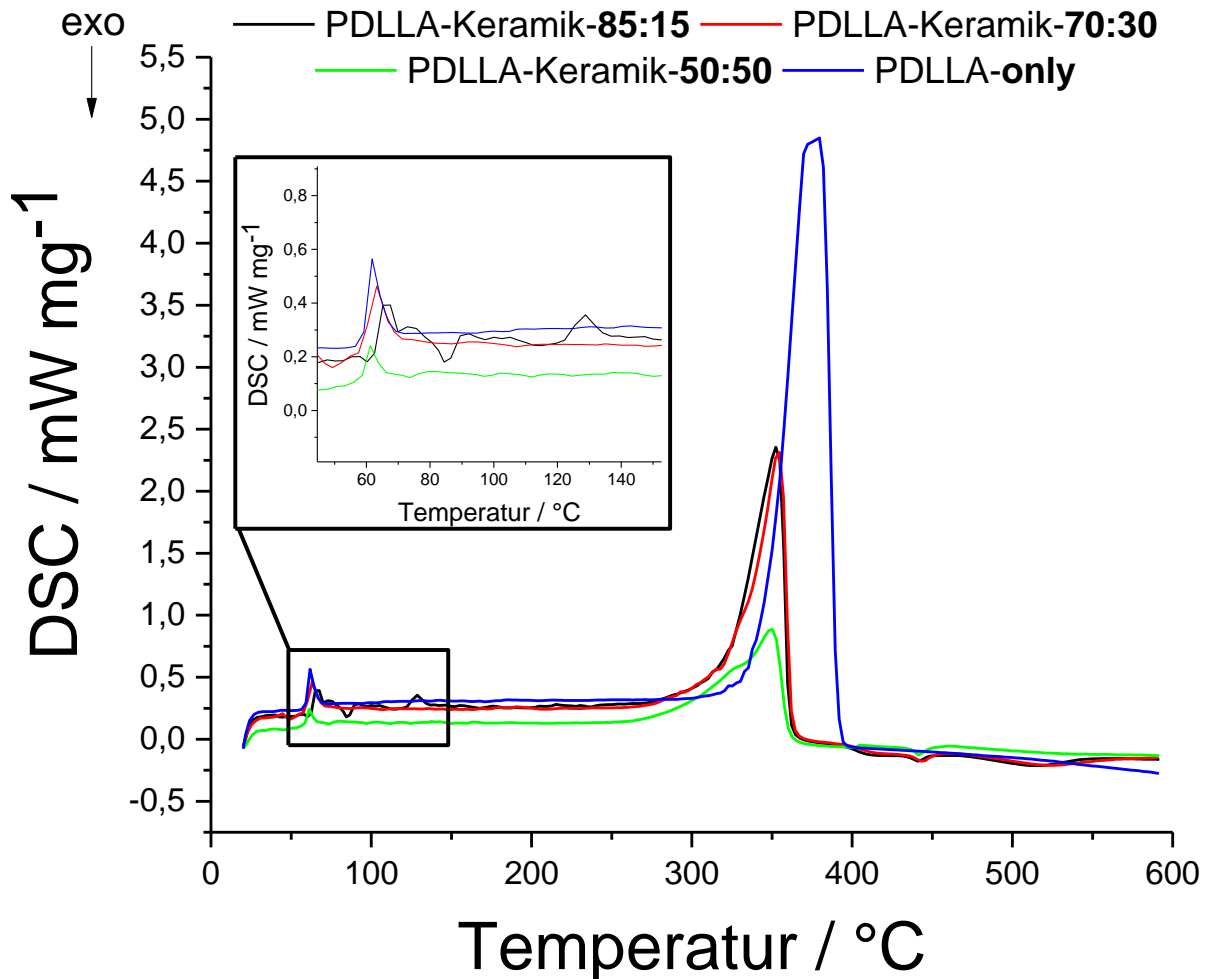


**Abbildung 35:** Thermogravimetrische Analyse (25 mL min<sup>-1</sup>; O<sub>2</sub>-Atmosphäre, 2 K min<sup>-1</sup>) der PDLLA-Mikrokompositpartikel.

Über den Anteil des gebildeten CaO und des nicht reagierten nano-HAPs kann der Keramikanteil über Gleichung 15-17 berechnet werden. Die resultierenden Massenanteile der einzelnen Komponenten werden in Gew.-% dargestellt. Die Betrachtung der einzelnen Stufen ergibt, dass die PDLLA-Mikrokompositpartikel dem gewünschten Massenanteil der eingesetzten Komponenten entsprechen. Die TG-Analyse der PDLLA-Keramik-Mikrokompositpartikel zeigt, dass es möglich gewesen ist, die Zusammensetzung der Partikel über die eingesetzten Massen der Komponenten während der Synthese zu steuern.

## 5. Ergebnisse und Diskussion

Zur weiteren Charakterisierung der synthetisierten Mikrokompositpartikel werden DSC-Messungen angewendet. Die Messungen erfolgten in Argon-Atmosphäre ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) und wurden in einem Temperaturbereich von  $25\text{-}600 \text{ }^{\circ}\text{C}$  mit einer Heizrate von  $10 \text{ K min}^{-1}$  durchgeführt. Abbildung 36 zeigt die aufgenommenen DSC-Kurven.



**Abbildung 36:** DSC-Kurven ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ; Ar-Atmosphäre) der PDLLA-Mikrokomposite mit verschiedenen Zusammensetzungen.

Die Betrachtung der DSC-Kurven zeigt einen Glasübergang zwischen  $60\text{-}65 \text{ }^{\circ}\text{C}$  für das amorphe PDLLA und den PDLLA-Keramik-Mikrokompositen. Aufgrund des amorphen Charakters des PDLLA kann kein endothermer Peak für den Schmelzpunkt gefunden werden.<sup>[155, 156]</sup> Die DSC-Kurve für die PDLLA-Keramik-85:15-Zusammensetzung zeigt ein starkes Rauschen im Bereich von  $70\text{-}130 \text{ }^{\circ}\text{C}$  aufgrund starker Temperaturschwankungen im Tiegel. In Tabelle 14 werden die aus der komplexen Peakauswertung ermittelten Werte dargestellt.

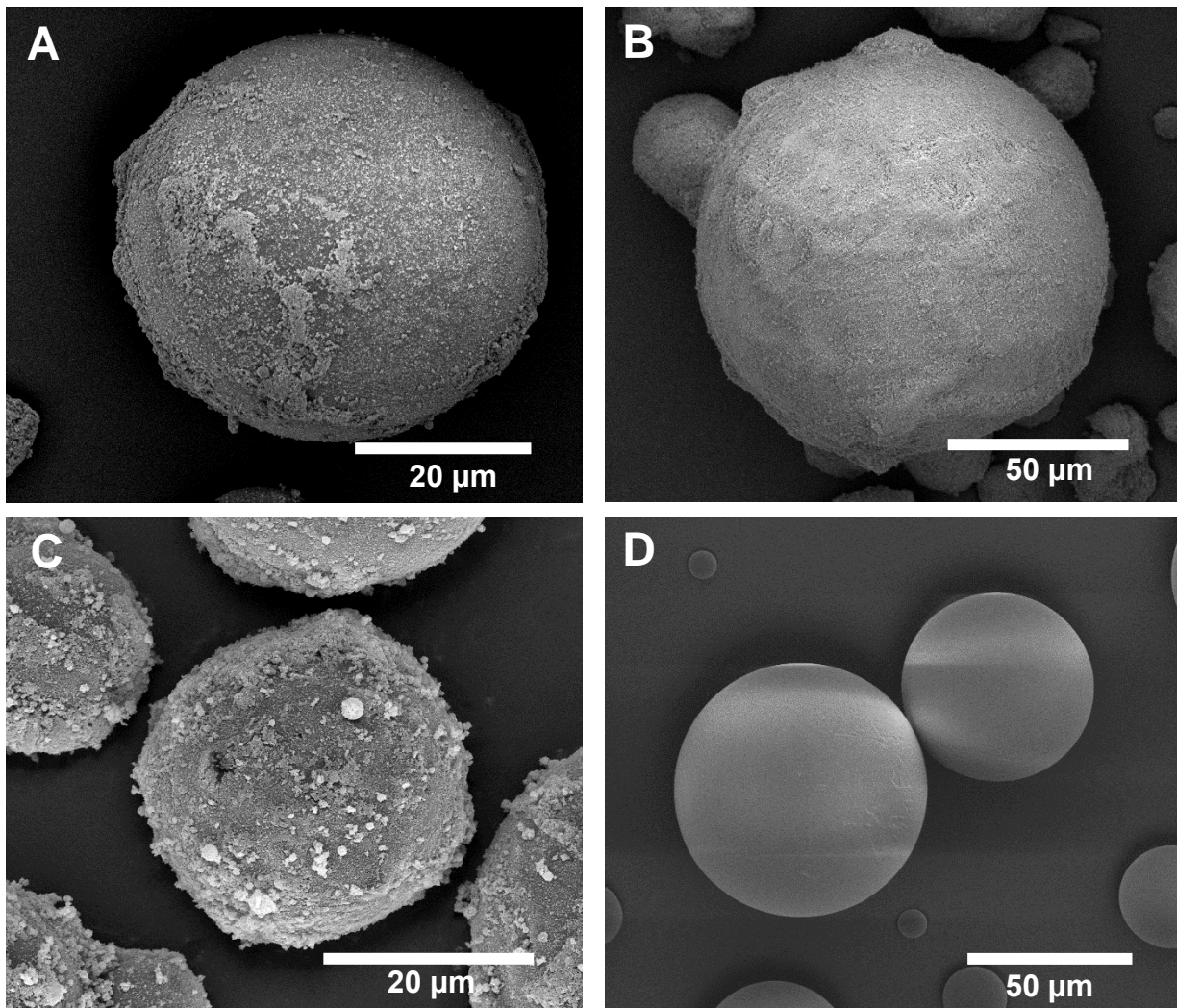
**Tabelle 14:** Ergebnisse der DSC-Messungen.

Zusammen- setzung	$T_{gt}$ / °C	$T_{dec}$ / °C	
		onset	Peak
PDLLA-Keramik- <b>85:15</b>	65	323	353
PDLLA-Keramik- <b>70:30</b>	61	329	354
PDLLA-Keramik- <b>50:50</b>	60	326	350
PDLLA- <b>only</b>	60	332	381



### 5.1.2.3 PLDLLA-Keramik-Mikrokompositpartikel

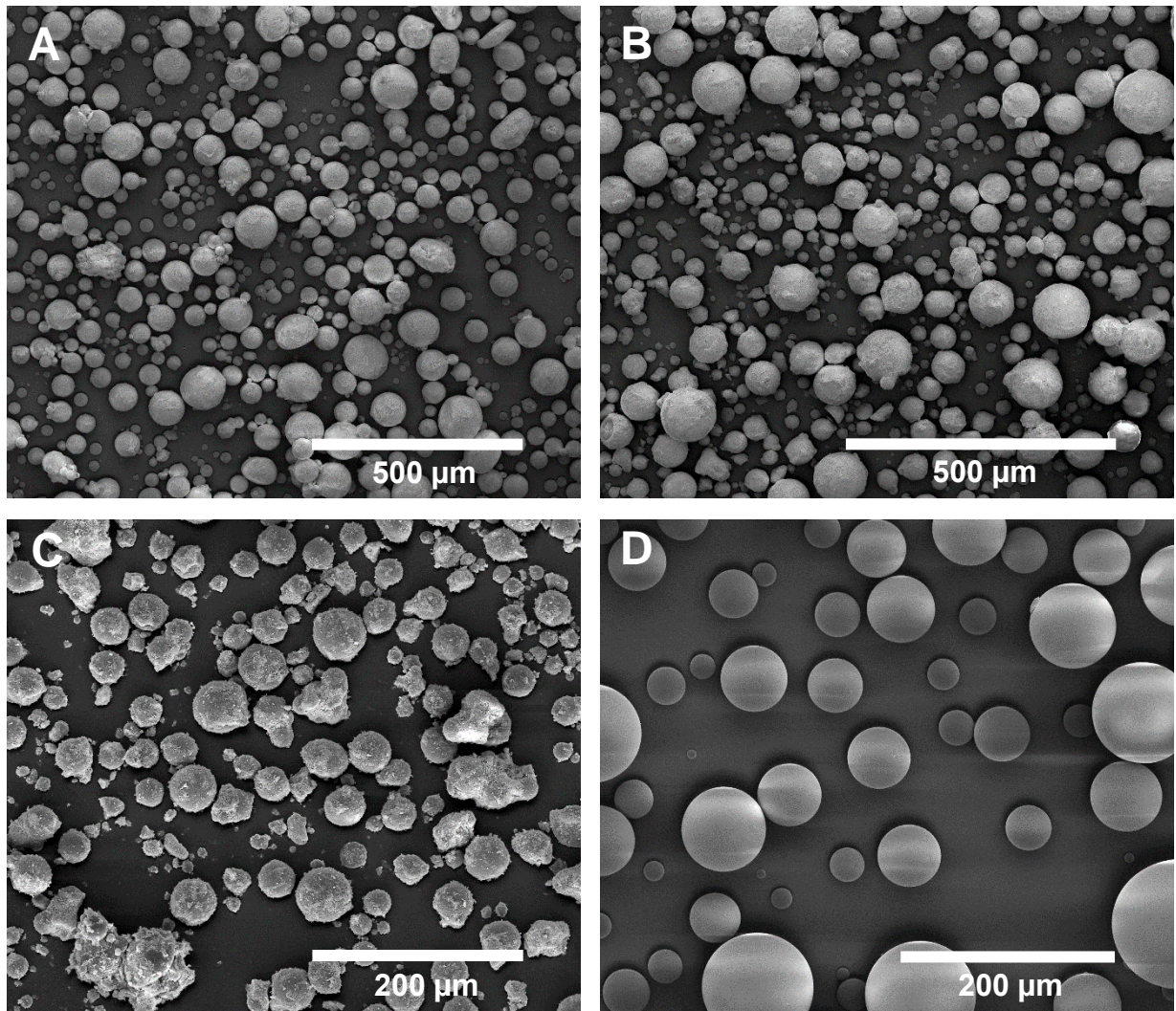
In diesem Abschnitt werden die synthetisierten PLDLLA-Keramik-Mikrokompositpartikel beschrieben. Die Synthese verläuft über eine Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode mit verschiedenen Masseverhältnissen zwischen eingesetztem Polymer und Keramik. Es wurden Ausbeuten von durchschnittlich 64 % erreicht. Die REM-Aufnahmen in Abbildung 37 zeigen jeweils ein repräsentatives Partikel aus den hergestellten Mikrokompositen.



**Abbildung 37:** REM-Aufnahmen der PLDLLA-Mikrokompositpartikel. (A) PLDLLA-Keramik-85:15 (B) PLDLLA-Keramik-70:30 (C) PLDLLA-Keramik-50:50 (D) PLDLLA-only.

Die Nahaufnahmen stellen sphärische Mikropartikel mit einer Größe zwischen 25-80 µm dar. Es ist deutlich zu erkennen, dass eine homogene Verteilung der keramischen Nanopartikel auf der Oberfläche zu finden ist und diese mit zunehmender eingesetzter Menge an Hydroxylapatit- und Calcit-Nanopartikel zunimmt.

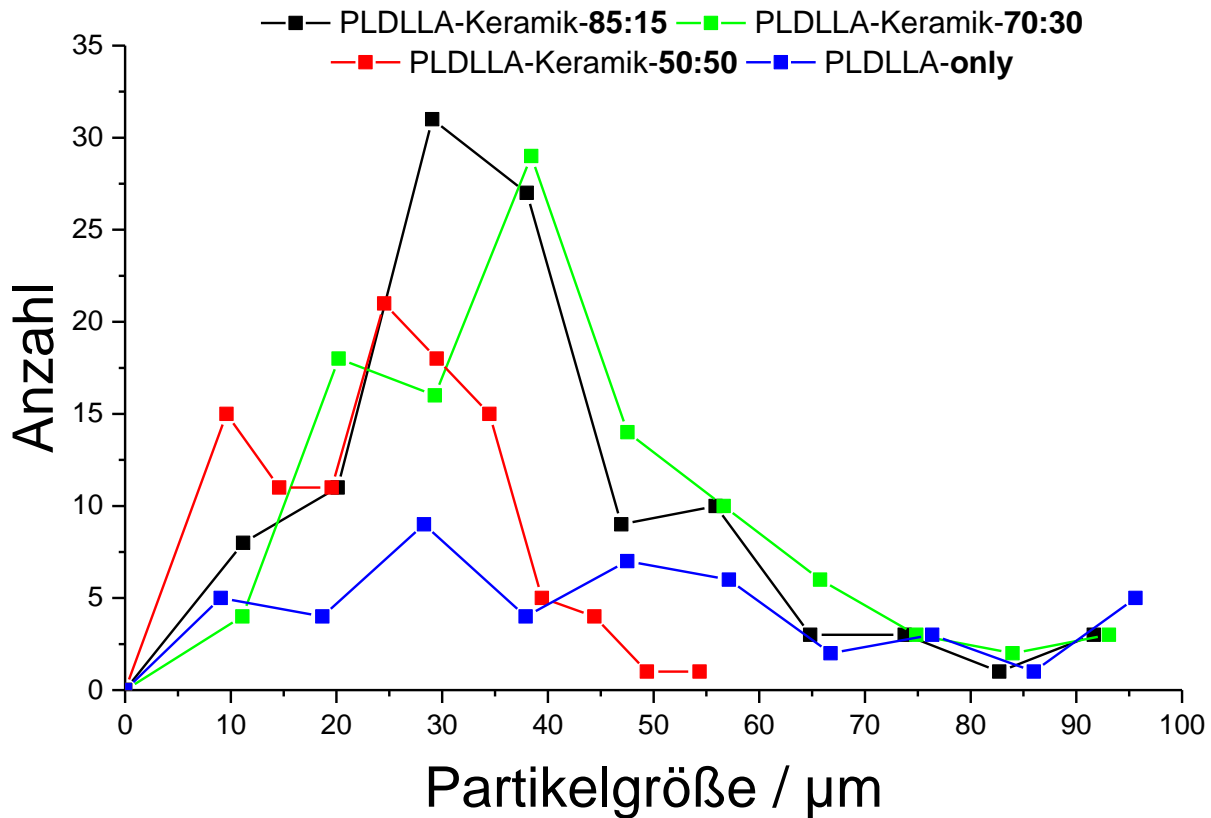




**Abbildung 38:** Übersichtsaufnahmen der PLDLLA-Mikrokompositpartikel. (A) PLDLLA-Keramik-85:15 (B) PLDLLA-Keramik-70:30 (C) PLDLLA-Keramik-50:50 (D) PLDLLA-only.

Auch die Übersichtsaufnahmen in Abbildung 38A bis D zeigen die sphärische Morphologie der Mikropartikel sowie die homogene Beladung mit keramischen Nanopartikeln. Des Weiteren zeigt sich, dass die Sedimentation auch bei diesem Polymer-Keramik-Mikrokomposit als Aufreinigungsschritt geeignet ist, da keine einzelnen, nicht in die Polymer-Matrix eingelagerten Keramik-Nanopartikel, neben den Mikrokompositpartikeln, vorliegen. Die Größenverteilung wurde über die Übersichtsaufnahmen (Abbildung 38A bis D) mit der Software *ImageJ* bestimmt.

## 5. Ergebnisse und Diskussion



**Abbildung 39:** Größenverteilung der PLDLLA-Mikrokompositpartikel, bestimmt mit der Software *ImageJ*.

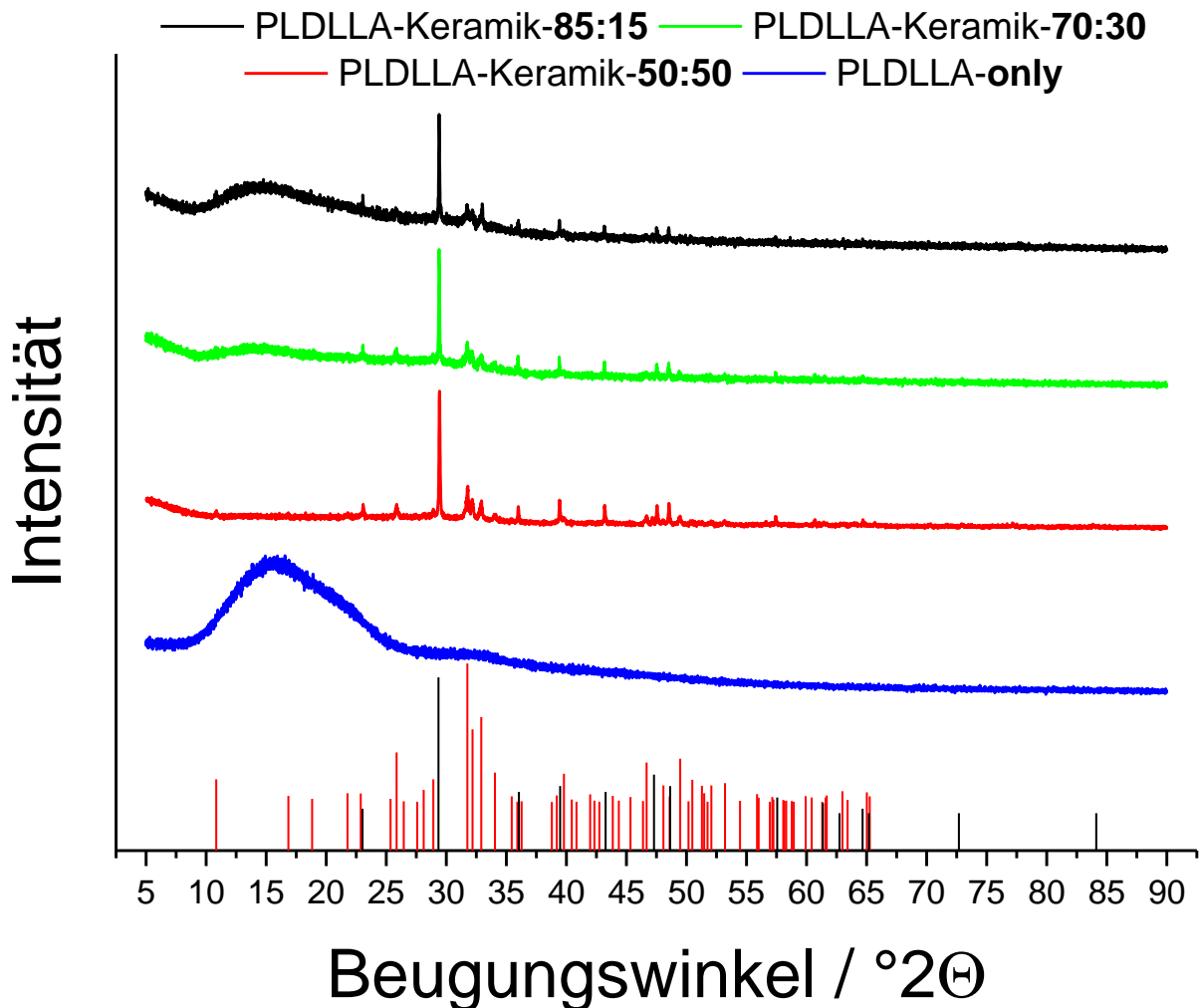
Auch hier wird erneut die stark disperse Größenverteilung deutlich (Abbildung 39). In Tabelle 15 ist die Größenverteilung der PLDLLA-Mikrokompositpulver dargestellt.

**Tabelle 15:** Darstellung der Größenverteilung der Mikropartikeln ( $n=100$ ).

Zusammensetzung	Durchschnittliche Größe / $\mu\text{m}$	Standardabweichung / $\mu\text{m}$
PLDLLA-only	52	$\pm 26$
PLDLLA-Keramik-85:15	54	$\pm 19$
PLDLLA-Keramik-70:30	49	$\pm 20$
PLDLLA-Keramik-50:50	27	$\pm 10$

Die Auswertung der Partikelgrößenverteilungen ergibt, dass die PLDLLA-Keramik-Mikrokomposite mit zunehmendem Keramikanteil im Vergleich zu den PLDLLA-only-Mikropartikeln kleiner werden. Dies lässt sich mit dem stabilisierenden Effekt der eingesetzten Nanopartikel erklären.<sup>[145, 146]</sup> Abbildung 40 zeigt die aufgenommen

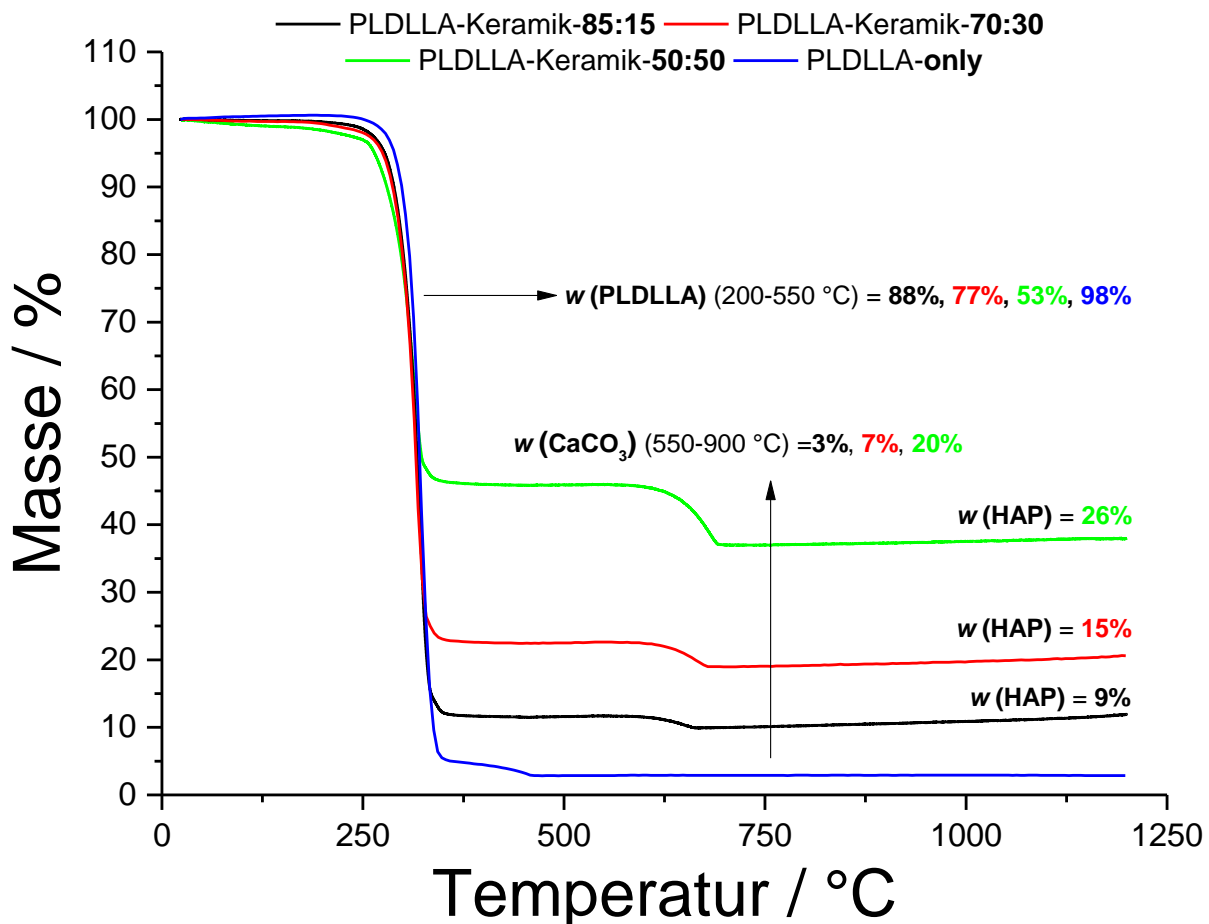
Pulverdiffraktogramme der PLDLLA-Keramik-Mikrokompositpulver. Die Betrachtung der Keramik-Reflexe zeigt die Phasenreinheit der Hydroxylapatit- und Calcit-Nanopartikel. Das Pulverdiffraktogramm des PLDLLA-only-Mikrokompositpulvers zeigt, dass der amorphe Charakter des Poly(*D,L*-Lactid) überwiegt, obwohl es sich um ein Copolymer aus dem teilkristallinen Poly(*L*-Lactid) und dem amorphen Poly(*D,L*-Lactid) in einem Verhältnis von 70:30 handelt.



**Abbildung 40:** Pulverdiffraktogramme der PLDLLA-Mikrokompositpulver mit verschiedenen Zusammensetzungen, Referenzsignale: Hydroxylapatit (rot), Calcit (schwarz).

## 5. Ergebnisse und Diskussion

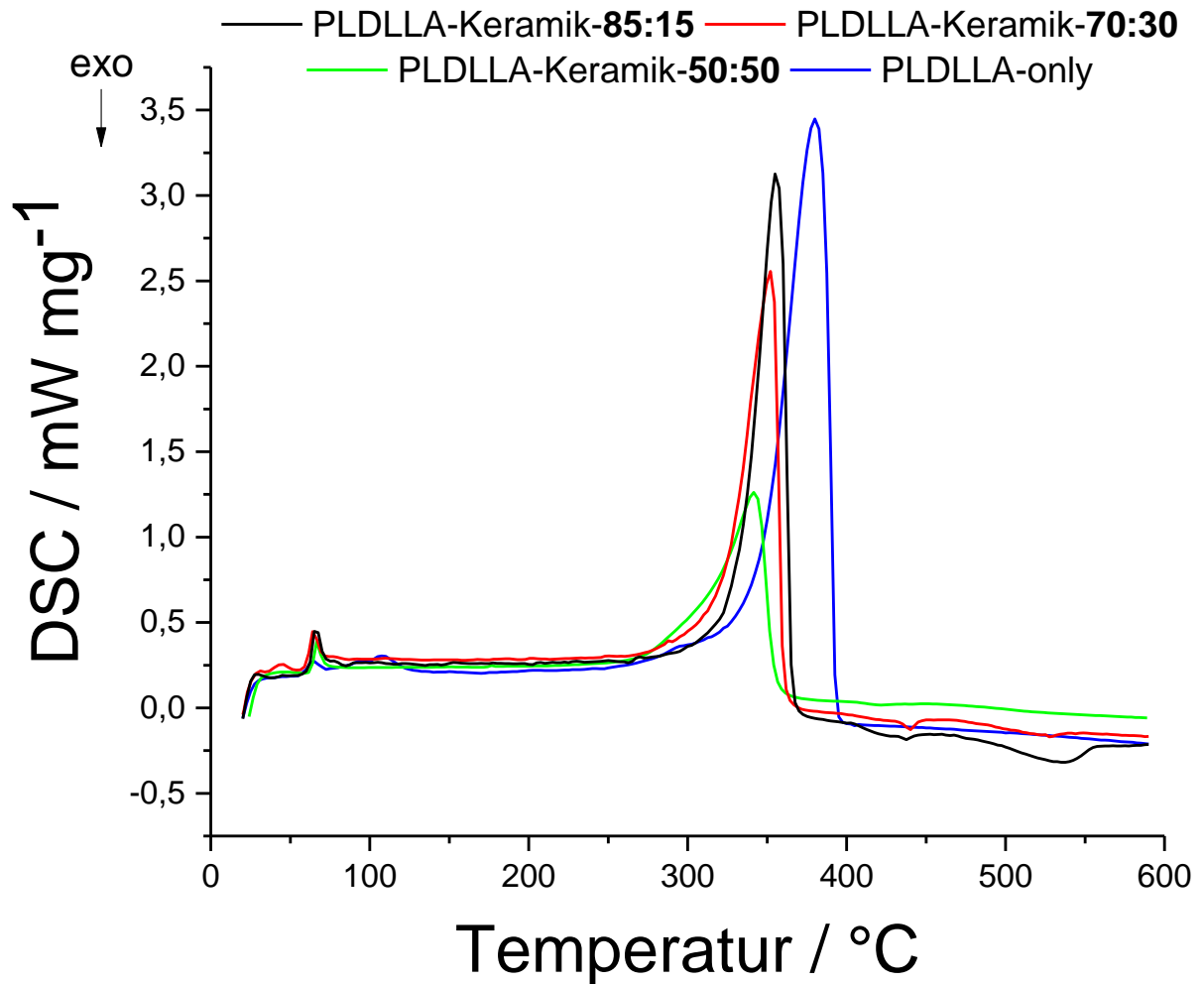
Im Folgenden werden die thermogravimetrischen Untersuchungen der PLDLLA-Keramik-Mikrokomposite betrachtet (Abbildung 41). Die TG-Messungen wurden unter  $O_2$ -Atmosphäre ( $25 \text{ mL min}^{-1}$ ) in einem Temperaturbereich von  $30\text{-}1200^\circ\text{C}$  mit einer Heizrate von  $2 \text{ K min}^{-1}$  durchgeführt.



**Abbildung 41:** Thermogravimetrische Analyse ( $25 \text{ mL min}^{-1}$ ;  $O_2$ -Atmosphäre,  $2 \text{ K min}^{-1}$ ) der PLDLLA-Mikrokompositpartikel.

Die Auswertung (Gleichung 15-17) der einzelnen Stufen zeigt, dass die PLDLLA-Mikrokompositpartikel dem gewünschten Massenanteil der eingesetzten Komponenten entsprechen. Die thermogravimetrische Analyse der PLDLLA-Keramik-Mikrokompositpartikel zeigt auch bei diesen Kompositen, dass es möglich ist, die Zusammensetzung der Partikel über die eingesetzten Massen der Komponenten zu steuern.

Zur weiteren Charakterisierung der synthetisierten Mikrokompositpartikel wurden DSC-Messungen durchgeführt (Abbildung 42). Die Messungen erfolgten in Argon-Atmosphäre ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ) und in einem Temperaturbereich von  $25\text{-}600^\circ\text{C}$  mit einer Heizrate von  $10 \text{ K min}^{-1}$ . Abbildung 42 zeigt die resultierenden DSC-Kurven.



**Abbildung 42:** DSC-Kurven ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ; Ar-Atmosphäre) der PLDLLA-Mikrokomposite mit verschiedenen Massenverhältnissen.

Im Vergleich zu den PDLLA-Keramik-Mikrokompositen zeigen die amorphen PLDLLA-Keramik-Mikrokomposite ebenfalls nur die Glasübergangstemperaturen ( $T_{\text{gt}}$ ) und die Zersetzungstemperatur ( $T_{\text{dec}}$ ), welche in Tabelle 16 dargestellt sind.<sup>[155, 156]</sup>

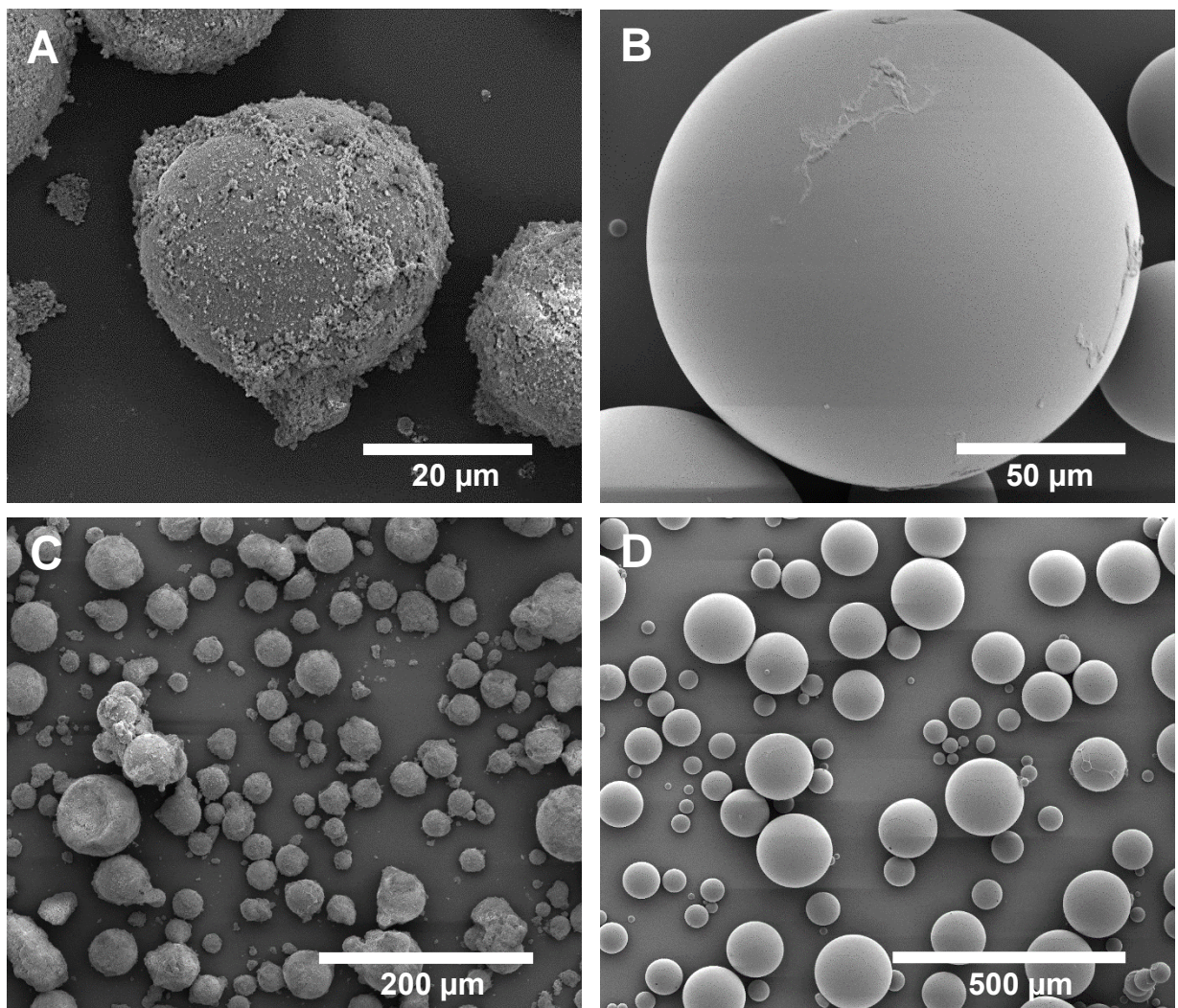
**Tabelle 16:** Ergebnisse der DSC-Messungen.

Zusammen- setzung	$T_{gt}$ / °C	$T_{dec}$ / °C	
		onset	Peak
PLDLLA-Keramik- <b>85:15</b>	65	319	356
PLDLLA-Keramik- <b>70:30</b>	63	317	353
PLDLLA-Keramik- <b>50:50</b>	65	307	342
PLDLLA- <b>only</b>	61	347	380



#### 5.1.2.4 PLLGA-Keramik-Mikrokompositpartikel

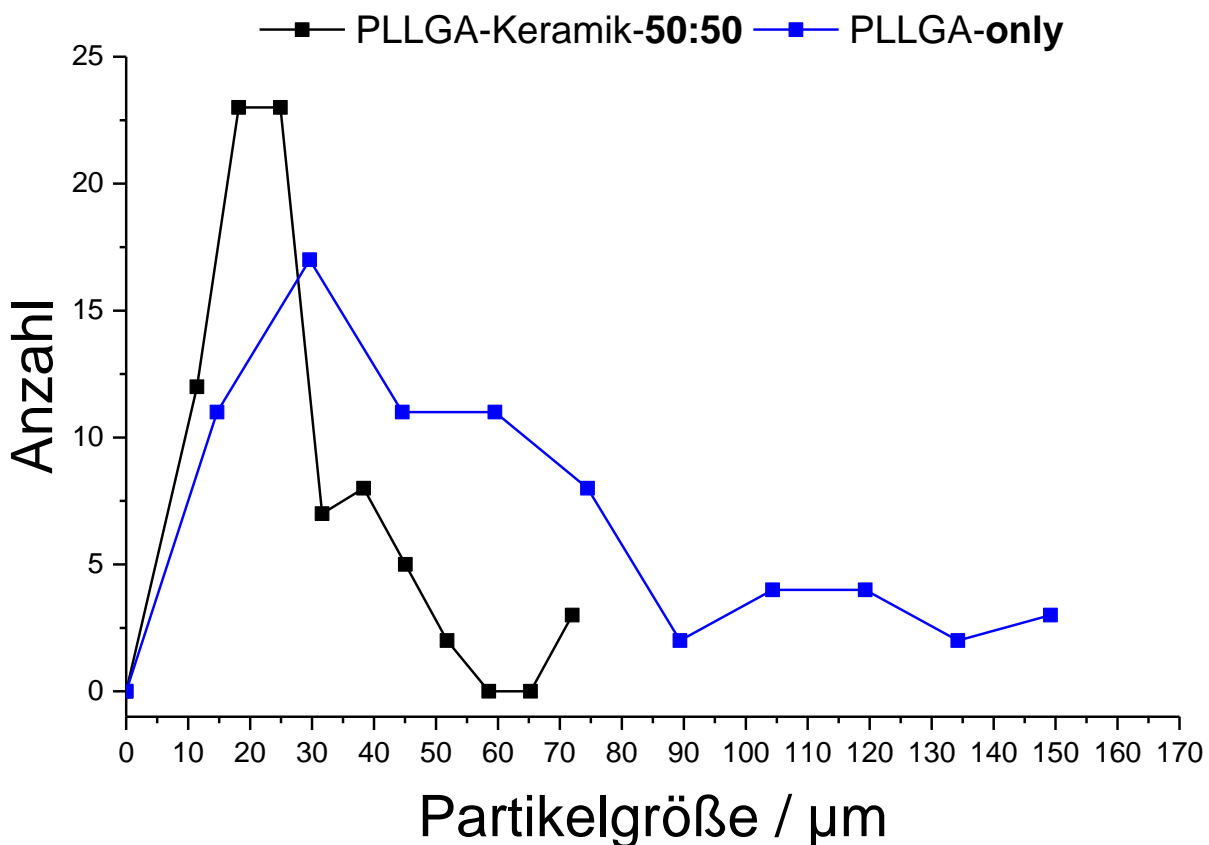
In diesem Abschnitt werden die synthetisierten PLLGA-Keramik-Mikrokompositpartikel beschrieben. Die Synthese verläuft über eine Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode, mit einem Massenverhältnis von PLLGA zu Keramik von jeweils 50 Gew.-%. Es wurden Ausbeuten von durchschnittlich 79 % erreicht. Wie in Kapitel 4.1.1.1 beschrieben ist, wird das aufgereinigte Mikrokomposit nach dem Trocknungsvorgang gut gemörsert, bis ein homogenes, weißes Pulver entsteht. Die REM-Aufnahmen in Abbildung 43 zeigen Nah- und Übersichtsaufnahmen des hergestellten Mikrokompositpulvers und der reinen PLLGA-only-Mikropartikel.



**Abbildung 43:** REM-Aufnahmen der PLLGA-Mikrokompositpartikel. (A) PLLGA-Keramik-**50:50** (B) PLLGA-**only** (C) PLLGA-Keramik-**50:50** (D) PLLGA-**only**.

## 5. Ergebnisse und Diskussion

Die rasterelektronenmikroskopischen Nahaufnahmen (Abbildung 43A und B) stellen sphärische Mikropartikel mit einer Größe zwischen 20-100  $\mu\text{m}$  dar. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Oberfläche der PLLGA-Keramik-Mikrokompositpartikel mit Hydroxylapatit- und Calcit-Nanopartikeln beladen ist. Ebenfalls zeigen die Übersichtsaufnahmen die kugelförmige Morphologie der Partikel. Die Größenverteilungen (Abbildung 44) wurden mit den Übersichtsaufnahmen (Abbildung 43C und D) und der Software *ImageJ* bestimmt.



**Abbildung 44:** Größenverteilung der PLLGA-Mikrokompositpartikel, bestimmt mit der Software *ImageJ*.

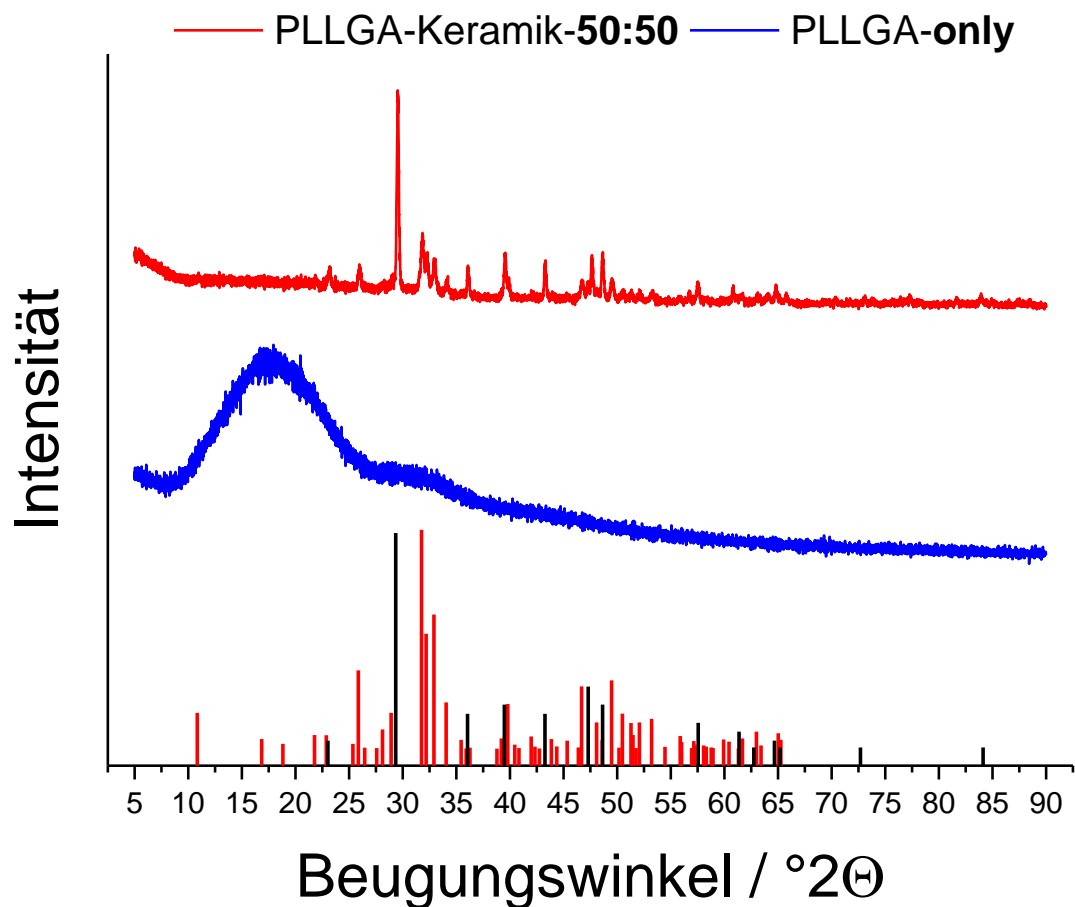
Die Größenverteilung der PLLGA-only-Mikropartikel zeigt eine sehr breite Größenverteilung. Ein Vergleich der beiden Partikelgrößenverteilungen ergibt, dass das PLLGA-Keramik-Mikrokompositpulver aus kleineren Partikeln besteht als das PLLGA-only-Mikropulver. Dies lässt sich mit dem stabilisierenden Effekt der eingesetzten Nanopartikel erklären, der in diesem Fall offenbar besonders effektiv ist.<sup>[145, 146]</sup> In Tabelle 17 wird die Größenverteilung der Mikropartikel dargestellt.



**Tabelle 17:** Darstellung der Größenverteilung der Mikropartikel ( $n=100$ ).

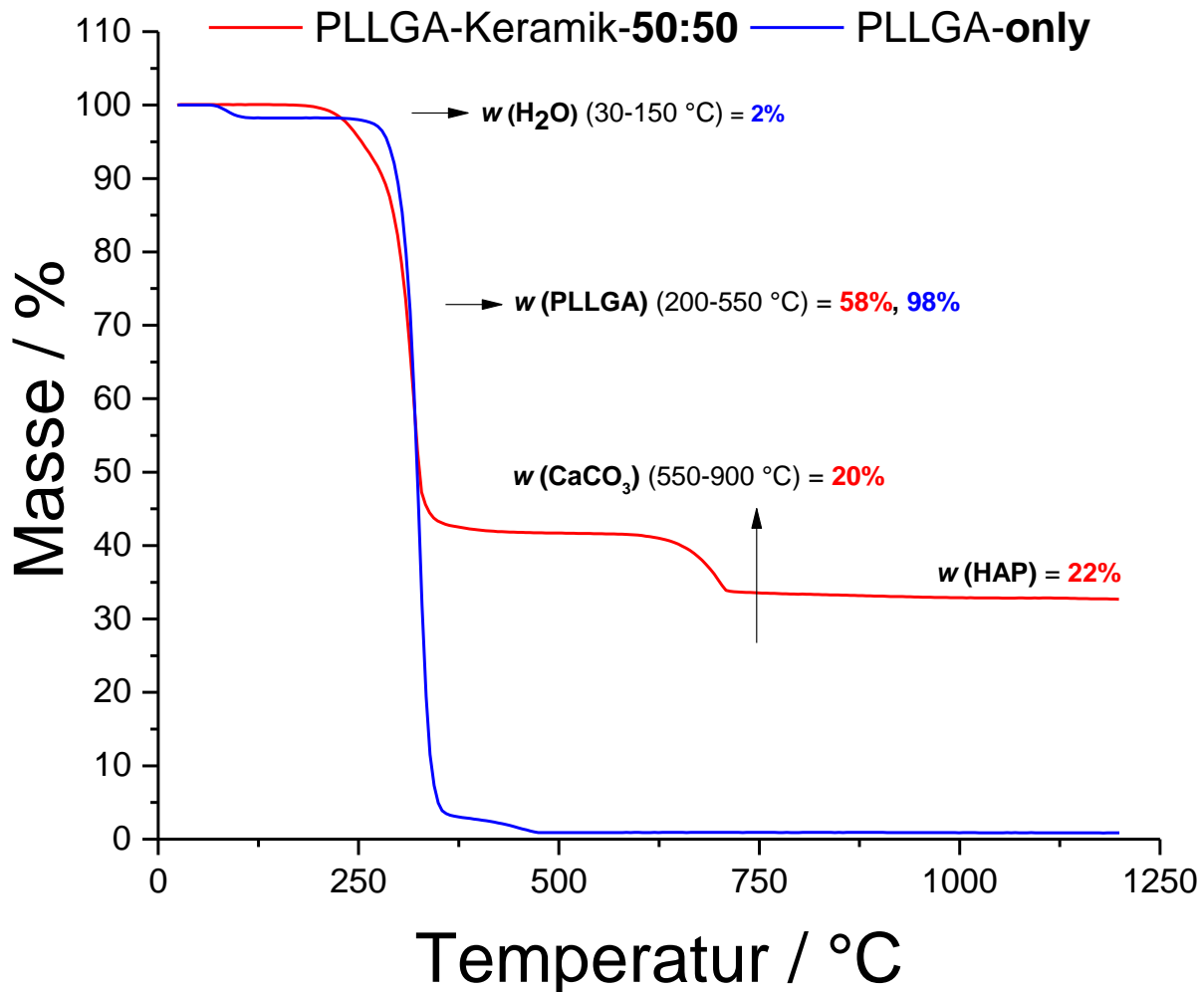
Zusammensetzung	Durchschnittliche Größe / $\mu\text{m}$	Standardabweichung / $\mu\text{m}$
PLLGA-only	90	$\pm 65$
PLLGA-Keramik-50:50	30	$\pm 13$

In Abbildung 45 wird das Pulverdiffraktogramm von PLLGA-only-Mikropartikeln und PLLGA-Keramik-50:50-Mikropartikeln gezeigt. Die Reflexe zeigen, dass während der Synthese keine Phasenumwandlung der Hydroxylapatit- und Calcit-Nanopartikel aufgetreten sind. Das Pulverdiffraktogramm der PLLGA-only-Mikropartikel zeigt den amorphen Charakter dieses Copolymers (auftretenden breiter Halo bei niedrigen Beugungswinkeln). In der Literatur sind Diffraktogramme von PLLGA zu finden, welche den kristallinen Charakter dieses Polymers widerspiegeln, der über isothermes Tempern in Abhängigkeit von der Temperzeit erhöht werden kann.<sup>[157, 158]</sup>

**Abbildung 45:** Pulverdiffraktogramme der PLLGA-Mikrokompositpulver mit verschiedenen Zusammensetzungen, Referenzsignale: Hydroxylapatit (rot), Calcit (schwarz).

## 5. Ergebnisse und Diskussion

Die thermogravimetrische Untersuchung des PLLGA-Keramik-Mikrokomposites wird in Abbildung 46 betrachtet. Die Messungen wurden unter  $O_2$ -Atmosphäre ( $25 \text{ mL min}^{-1}$ ) in einem Temperaturbereich von  $30\text{-}1200^\circ\text{C}$  mit einer Heizrate von  $2 \text{ K min}^{-1}$  durchgeführt.

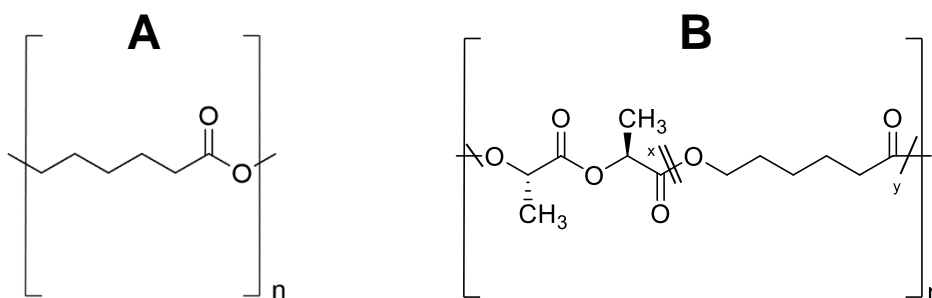


**Abbildung 46:** Thermogravimetrische Analyse ( $25 \text{ mL min}^{-1}$ ;  $O_2$ -Atmosphäre,  $2 \text{ K min}^{-1}$ ) der PLLGA-Mikrokompositpartikel.

Die Betrachtung der einzelnen Stufen zeigt, dass das PLLGA-Mikrokompositpulver mit dem gewünschten Massenanteil von jeweils 50 Gew.-% hergestellt werden konnte. Die erste Stufe ( $30\text{-}150^\circ\text{C}$ ) der gemessenen PLLGA-only-Mikropartikel zeigt einen Masseverlust von 2 %. Dieser Masseverlust ist begründet durch einen unzureichenden Trocknungsprozess des Pulvers, woraus ein erhöhter Wasseranteil resultiert (Temperaturbereich von  $30\text{-}150^\circ\text{C}$ ).

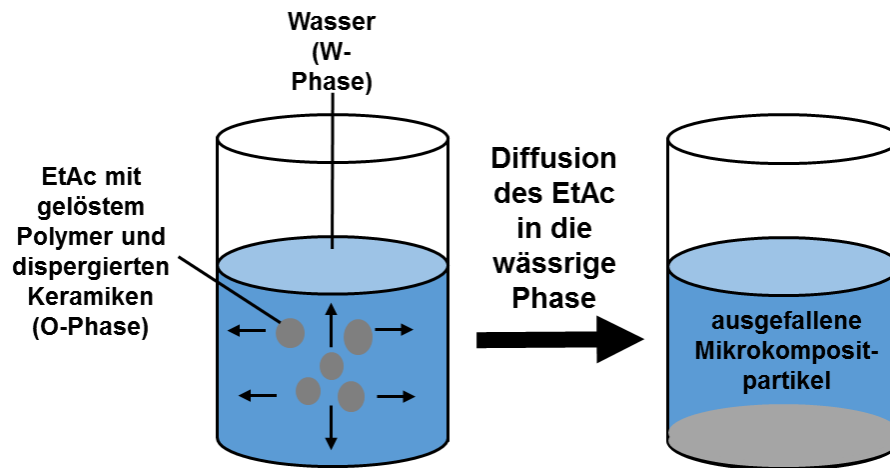
### 5.1.3 Synthese der PCL- und PLLCL-Mikrokompositpartikel über eine Lösungsmitteldiffusionsmethode

Die Synthese der Mikrokompositpartikel ist, wie in Kapitel 4.1.2.1 beschrieben, erfolgt. In Abbildung 47 werden die bei diesem Syntheseweg verwendeten Polymere dargestellt.



**Abbildung 47:** Polyester zur Synthese über eine Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmitteldiffusionsmethode. (A) Poly-ε-caprolacton, **PCL** (B) Poly(*L*-lactid-co-caprolacton); **PLLCL**.

Der erste Schritt der Synthese besteht in der Bildung einer primären O/W-Emulsion. In diesem Schritt ist es wichtig, die Öl-Phase (Ethylacetat mit gelöstem Polymer und ggf. keramische Partikel) vorzulegen und dann die wässrige Phase hinzuzugeben, um stets einen Überschuss an Ethylacetat an der Eintropfstelle, zur Verhinderung der Vermischung dieser beiden Phasen zu gewährleisten. Nach der Emulgation entsteht eine milchig-trübe Emulsion (siehe Abbildung 17). Diese Emulsion wird dann in einen großen Überschuss Wasser gegeben, um nun die Diffusion des Ethylacetats in die wässrige Phase zu induzieren.<sup>[159, 160]</sup> Dieser Schritt führt dann zur Ausfällung der nicht-wasserlöslichen Polymer-Mikrokompositpartikel (Abbildung 48).



**Abbildung 48:** Schematische Beschreibung der vollständigen Diffusion des Ethylacetats in die Wasserphase zur Ausfällung der Polymer-Keramik-Mikrokompositpartikel.

### 5.1.3.1 PCL-Keramik-Mikrokompositpartikel

In diesem Abschnitt werden die synthetisierten PCL-Keramik-Mikrokompositpartikel beschrieben. Die Synthese ist über eine Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmitteldiffusionsmethode verlaufen, jedoch nur mit einem Massenverhältnis von PCL zu Keramik von jeweils 50 Gew.-%. Es werden Ausbeuten von durchschnittlich 46 % erreicht. Die ersten Synthesen haben zu sehr kleinen, nicht rieselfähigen Partikeln geführt, sodass die Synthese in Bezug auf die Partikelgröße optimiert werden muss. Dies kann mit einer Erhöhung der eingesetzten Polymer-Konzentration (siehe Tabelle 8) erreicht werden.<sup>[161]</sup>

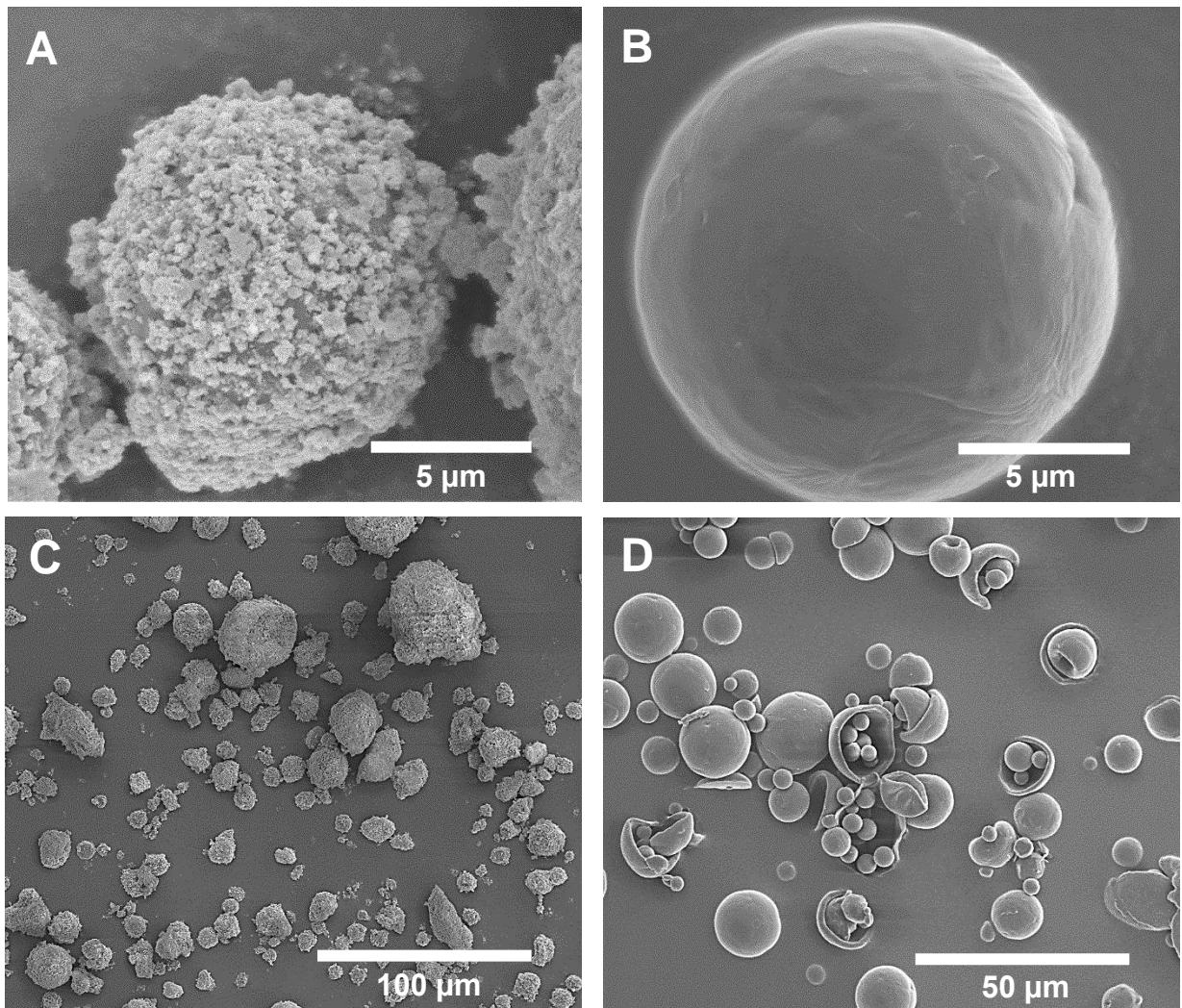
#### 5.1.3.1.1 Kleine PCL-Keramik-Mikrokompositpartikel

Zur Synthese der kleinen PCL-Keramik-Mikropartikel wird eine Konzentration von  $c_{\text{PCL}} = 0,1 \text{ g mL}^{-1}$  verwendet. In Tabelle 18 wird die Größenverteilung der Mikrokompositpartikel und der Mikropartikel dargestellt.

**Tabelle 18:** Darstellung der Größenverteilung der Mikropartikel ( $n=100$ ).

Zusammensetzung	Durchschnittliche Größe / $\mu\text{m}$	Standardabweichung / $\mu\text{m}$
PCL-only	7	$\pm 4$
PCL-Keramik-50:50	10	$\pm 6$

Abbildung 49 zeigt repräsentative Partikel, jeweils als Nahaufnahme und als Übersichtsaufnahme, welche zur Bestimmung der Größenverteilung verwendet wurden.

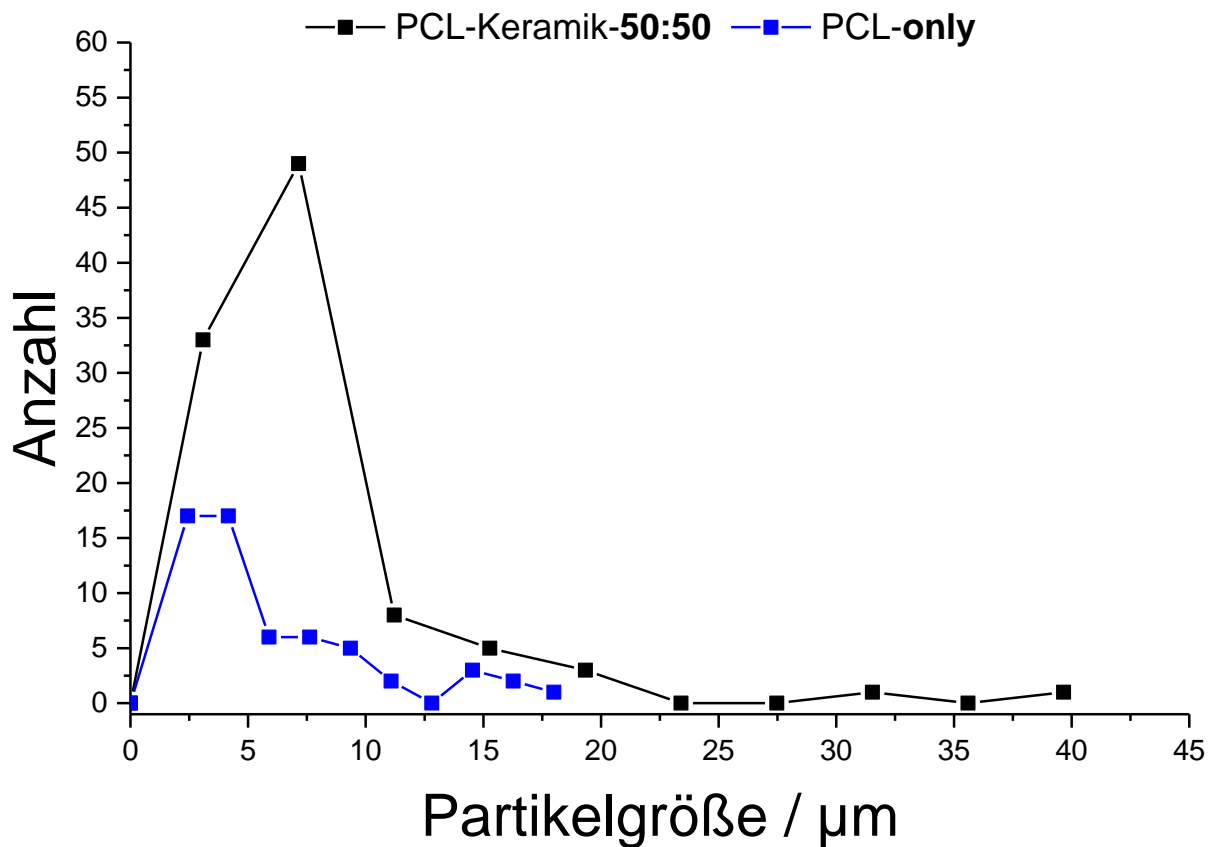


**Abbildung 49:** REM-Aufnahmen der PCL-Mikrokompositpartikel. (A) PCL-Keramik-50:50 (B) PCL-only (C) PCL-Keramik-50:50 (D) PCL-only.

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen (Abbildung 49A bis D) zeigen sphärische Mikro- bzw. Mikrokompositpartikel mit einer durchschnittlichen Größe von  $7 \pm 4 \mu\text{m}$  bzw.  $10 \pm 6 \mu\text{m}$ . Es ist deutlich zu erkennen, dass die Oberfläche der PCL-Keramik-Mikrokompositpartikel mit Hydroxylapatit- und Calcit-Nanopartikeln beladen ist. Auch die Übersichtsaufnahmen (Abbildung 49C und D) verdeutlichen die sphärische Morphologie der Partikel. Die Betrachtung der PCL-only-Mikropartikel (Abbildung 49D) zeigt Partikel mit undefinierbarer Morphologie. Des Weiteren bilden diese Partikel zusammengelagerte Gruppen, was auf eine starke Interaktion der Partikel untereinander schließen lässt. Die Größenverteilungen wurden anhand der Übersichtsaufnahmen

## 5. Ergebnisse und Diskussion

(Abbildung 49C und D) und der Software *ImageJ* bestimmt. Abbildung 50 zeigt die Größenverteilung der Partikel.

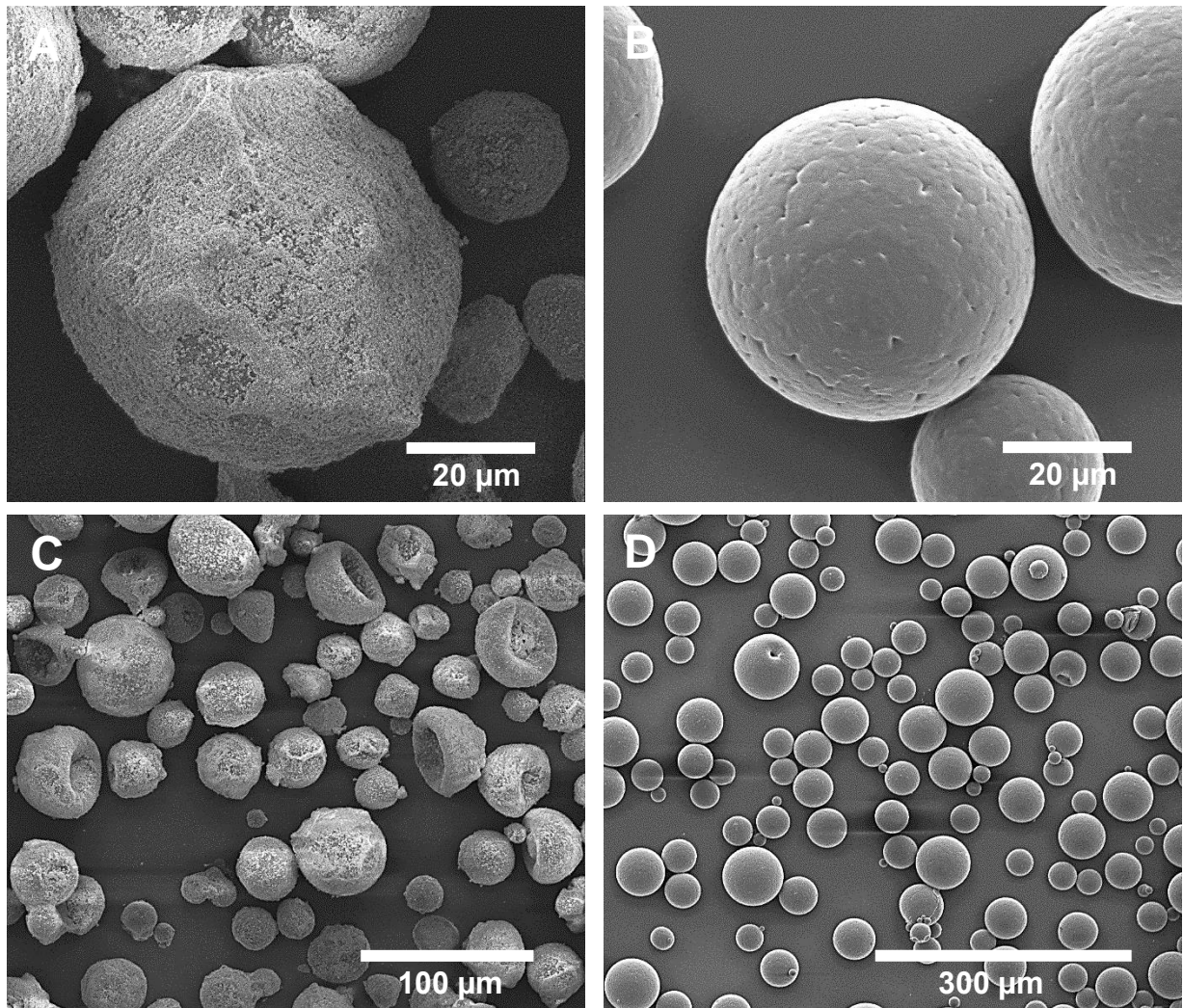


**Abbildung 50:** Größenverteilung der PCL-Mikrokompositpartikel, bestimmt mit der Software *ImageJ*.

Die Auswertung der Partikelgrößenverteilung ergibt, dass die PCL-Keramik-Mikrokompositpartikel im Vergleich zu den PCL-only-Mikropartikeln etwas größer sind. Hier scheinen die Nanopartikel offenbar keinen Effekt auf die Stabilisierung der O/W-Grenzschicht auszuüben.

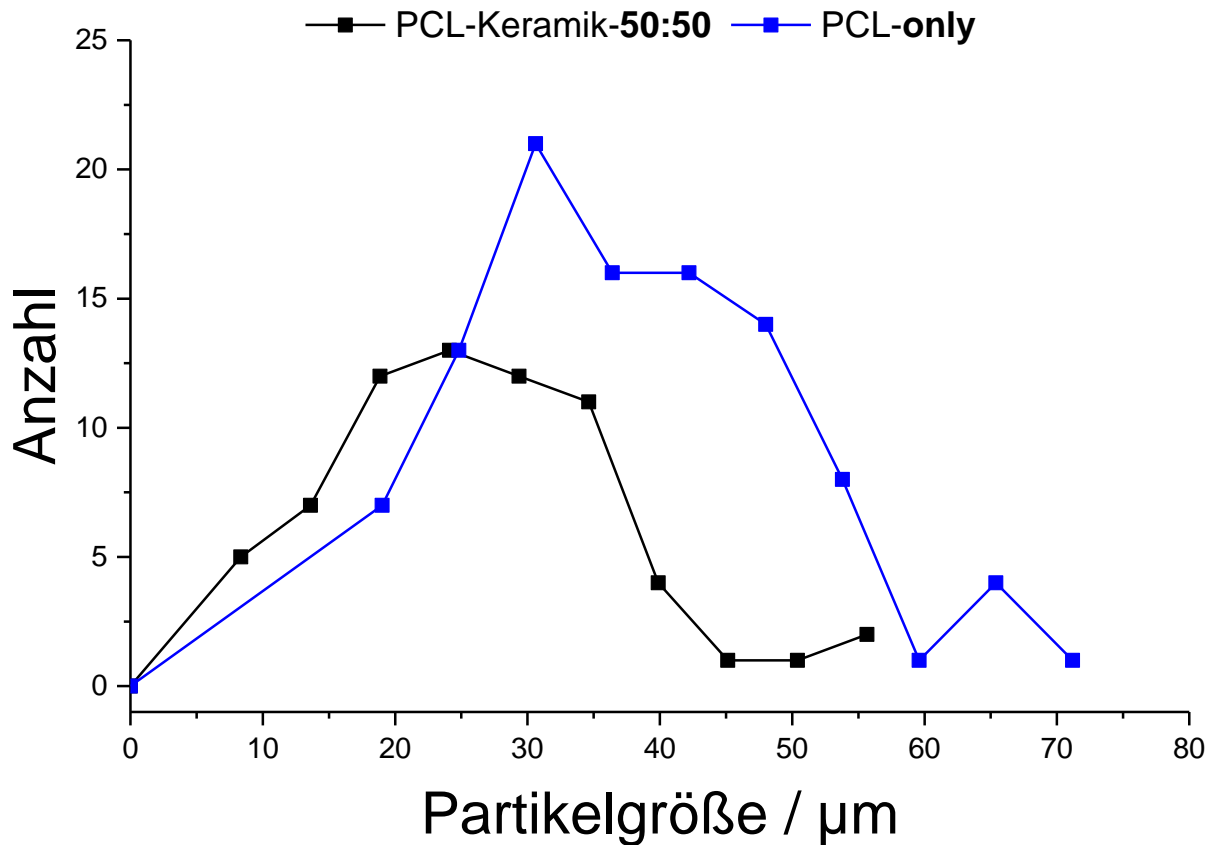
### 5.1.3.1.2 Große PCL-Keramik-Mikrokompositpartikel

Zur Synthese der großen PCL-Keramik-Mikropartikel wird eine Konzentration von  $c_{\text{PCL}} = 0,2 \text{ g mL}^{-1}$  gewählt. Abbildung 51 zeigt repräsentative Mikrokompositpartikel und Mikropartikel jeweils als Nahaufnahme und als Übersichtsaufnahme, welche zur Bestimmung der Größenverteilungen verwendet wurden.



**Abbildung 51:** REM-Aufnahmen der PCL-Mikrokompositpartikel. (A) PCL-Keramik-50:50 (B) PCL-only (C) PCL-Keramik-50:50 (D) PCL-only.

In den rasterelektronenmikroskopischen Nahaufnahmen sind sphärische Mikropartikel mit einer Größe zwischen 40-60 µm zu erkennen. Es zeigt sich deutlich, dass die Oberfläche der PCL-Keramik-Mikrokompositpartikel mit Hydroxylapatit- und Calcit-Nanopartikeln beladen ist. Auch die Übersichtsaufnahmen (Abbildung 51C bis D) zeigen die sphärische Morphologie der Partikel. Im Falle der großen Partikel werden jedoch kollabierte Partikel bei der PCL-Keramik-Zusammensetzung beobachtet. Die Größenverteilung wurde mit den Übersichtsaufnahmen und der Software *ImageJ* bestimmt.



**Abbildung 52:** Größenverteilung der PCL-Mikrokomposite, bestimmt mit der Software *ImageJ*.

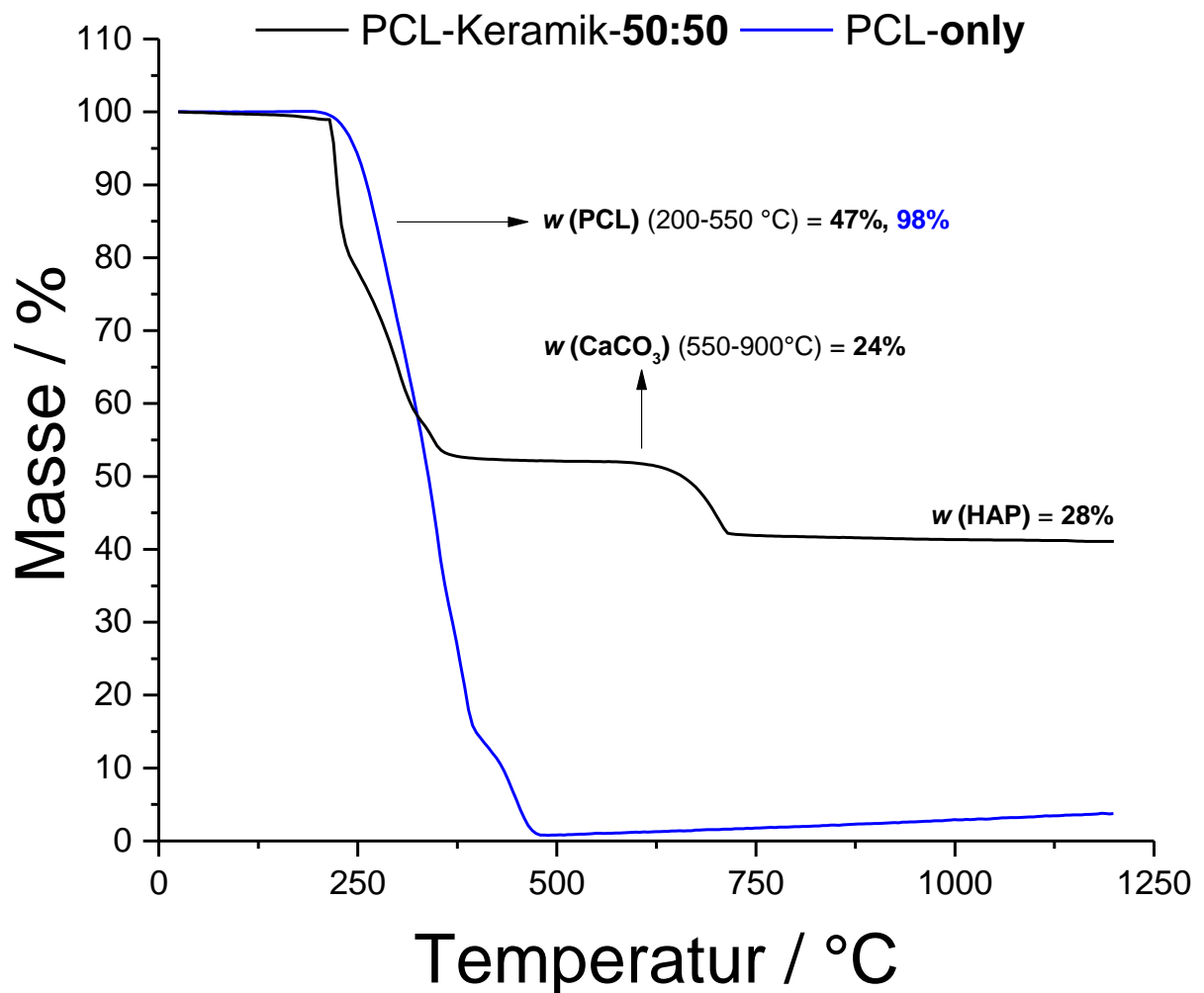
Abbildung 52 zeigt eine sehr breite Größenverteilung der PCL-only-Mikropartikel. Die Auswertung der Partikelgrößenverteilung ergibt, dass das PCL-Keramik-Mikrokomposit im Vergleich zu den PCL-only-Mikropartikeln sehr viel kleiner ist. Dies könnte mit dem stabilisierenden Effekt der eingesetzten keramischen Nanopartikel erklärt werden, die ebenfalls bei der Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmitteldiffusionsmethode eingesetzt werden.<sup>[145, 146]</sup> In Tabelle 19 wird die Größenverteilung der Mikropartikel dargestellt.



**Tabelle 19:** Darstellung der Größenverteilung von Mikropartikel ( $n=100$ ).

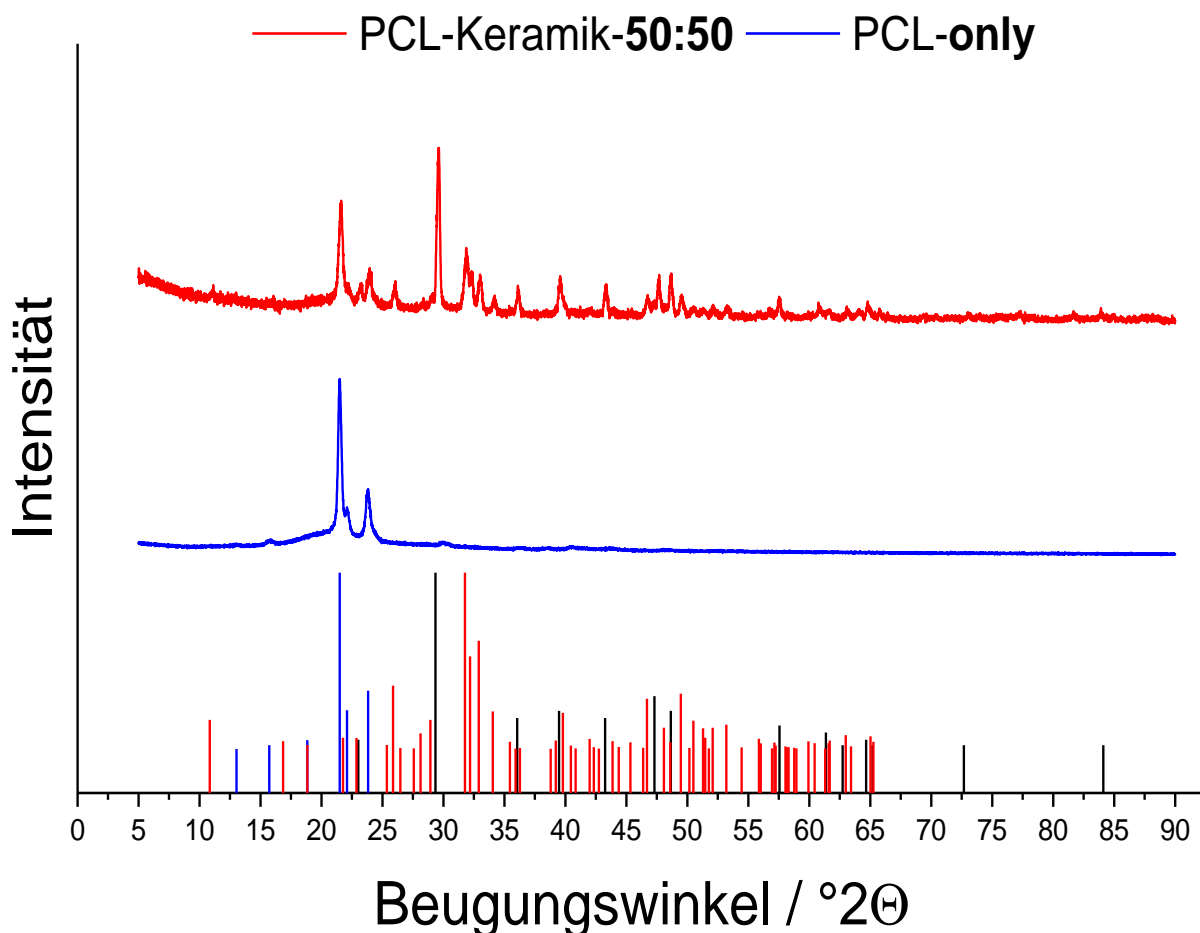
Zusammensetzung	Durchschnittliche Größe / $\mu\text{m}$	Standardabweichung / $\mu\text{m}$
PCL-only	44	$\pm 14$
PCL-Keramik-50:50	29	$\pm 11$

Im Folgenden werden die thermogravimetrischen Untersuchungen des PCL-Keramik-Mikrokompositpulvers und des PCL-only-Mikropulvers betrachtet (Abbildung 53). Die thermogravimetrischen Messungen wurden unter  $\text{O}_2$ -Atmosphäre ( $25 \text{ mL min}^{-1}$ ) in einem Temperaturbereich von  $30$ - $1200^\circ\text{C}$  mit einer Heizrate von  $2 \text{ K min}^{-1}$  durchgeführt.

**Abbildung 53:** Thermogravimetrische Analyse ( $25 \text{ mL min}^{-1}$ ;  $\text{O}_2$ -Atmosphäre,  $2 \text{ K min}^{-1}$ ) der PCL-Mikrokompositpartikel.

## 5. Ergebnisse und Diskussion

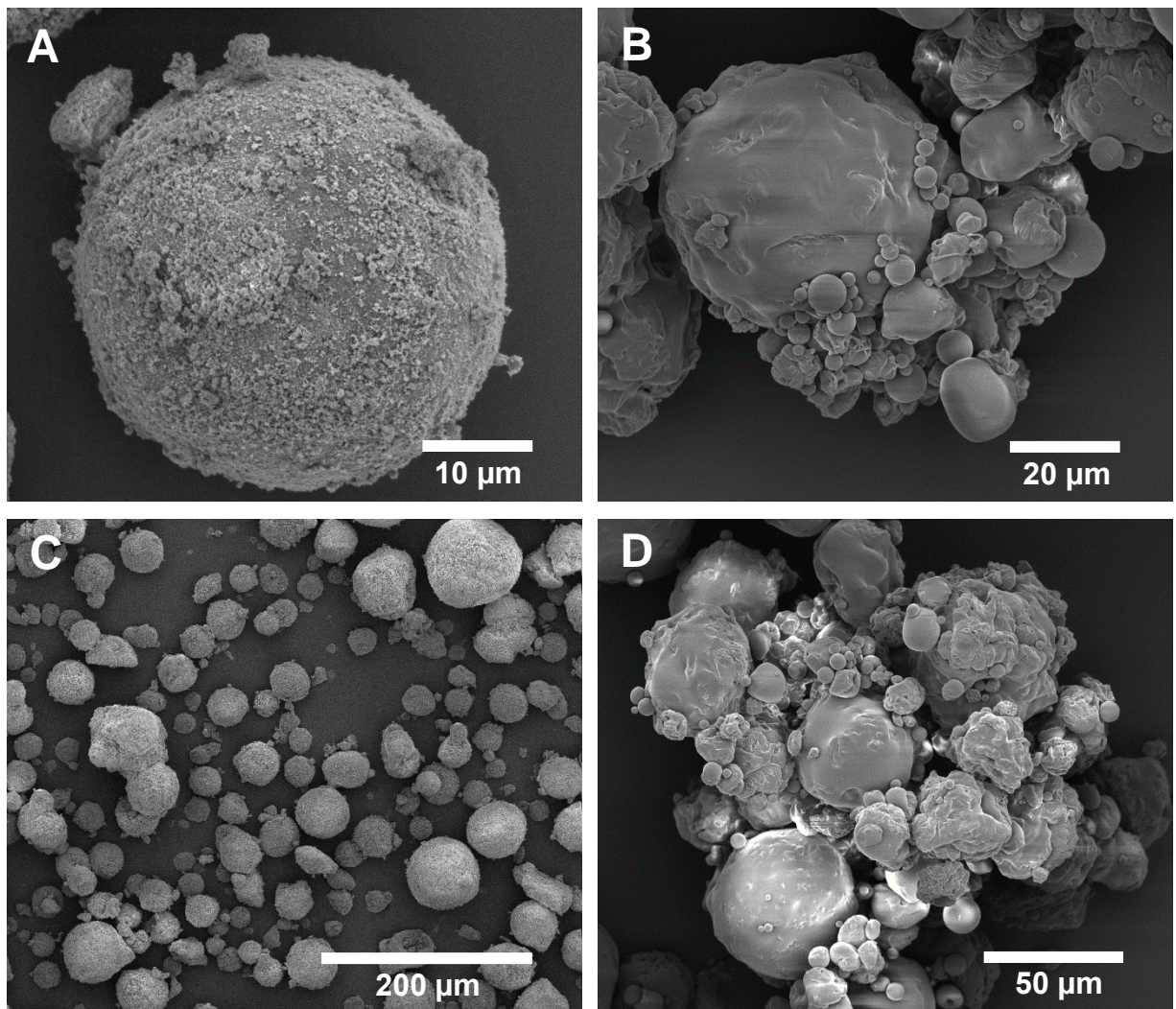
Über den Anteil des durch Decarboxylierung entstehenden  $\text{CO}_2$ , des gebildeten  $\text{CaO}$  sowie der Restmasse kann der Keramikanteil (Hydroxylapatit und Calciumcarbonat) über Gleichung 15-17 berechnet werden. Die thermogravimetrische Analyse der PCL-Keramik-Mikrokompositpartikel zeigt, dass es möglich ist, das gewünschte Massenverhältnis zwischen PCL und Keramik zu erhalten. Das PCL-only-Thermogramm zeigt den Verlauf, wie er auch in der Literatur zu finden ist.<sup>[162, 163]</sup> Zur weiteren Charakterisierung der hergestellten Mikropartikel werden Pulverdiffraktogramme (Abbildung 54) aufgenommen. Die Betrachtung der Reflexe zeigt, dass während der Synthese keine Phasenumwandlungen des nano-HAPs oder des nano-Calcits aufgetreten sind. Auch weisen die Reflexe des PCL-only-Mikropulvers auf den kristallinen Charakter dieses Polymers hin.



**Abbildung 54:** Pulverdiffraktogramme der PCL-Mikrokompositpulver mit verschiedenen Zusammensetzungen, Referenzsignale: PCL (blau); Hydroxylapatit (rot), Calcit (schwarz).

### 5.1.3.2 PLLCL-Keramik-Mikrokompositpartikel

In diesem Abschnitt werden die synthetisierten PLLCL-Keramik-Mikrokompositpartikel und PLLCL-only Mikropartikel beschrieben. Die Synthese verläuft über eine Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmitteldiffusionsmethode, jedoch nur mit einem Massenverhältnis von PLLCL zu Keramik von jeweils 50 Gew.-%. Es wurden Ausbeuten von durchschnittlich 25 % erreicht. Die REM-Aufnahmen in Abbildung 55 zeigen Nah- und Übersichtsaufnahmen des hergestellten Mikrokompositpulvers und der reinen PLLCL-only-Mikropartikelpulver.

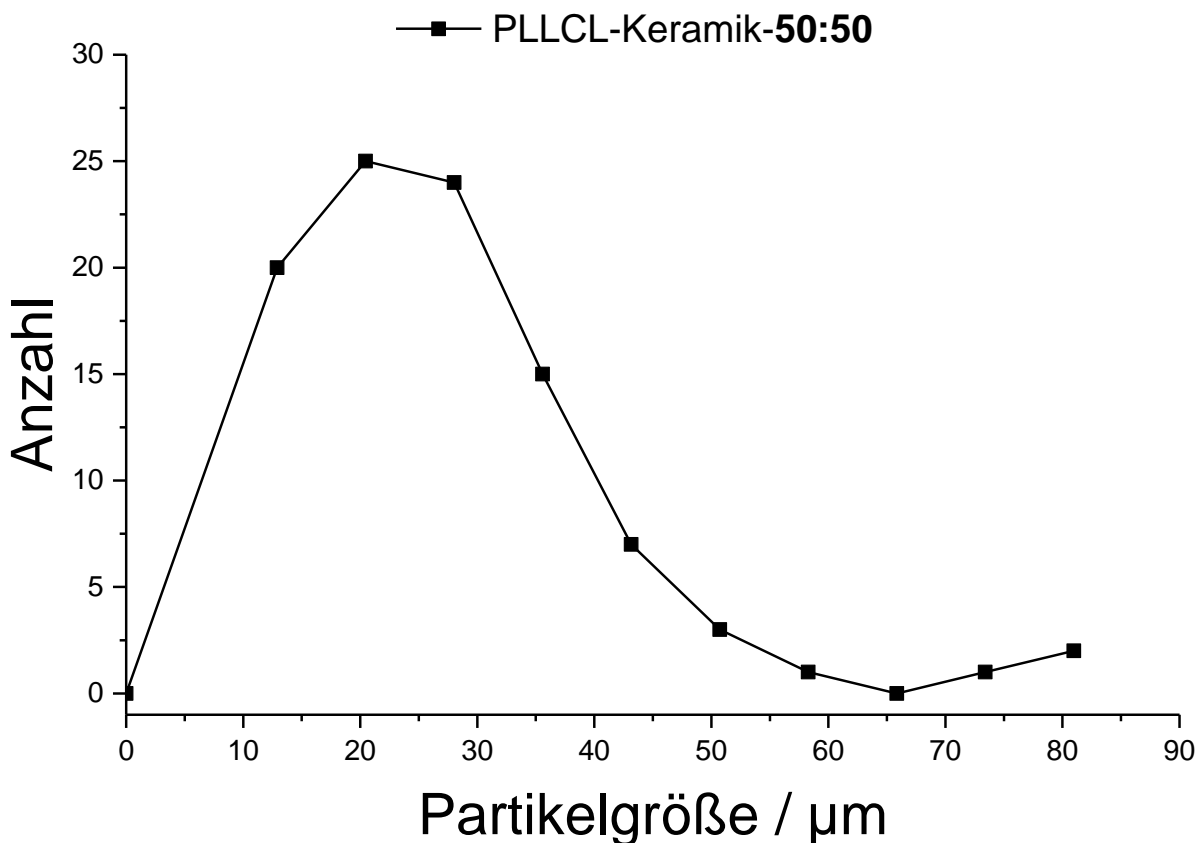


**Abbildung 55:** REM-Aufnahmen der PLLCL-Mikrokompositpartikel. (A) PLLCL-Keramik-50:50 (B) PLLCL-only (C) PLLCL-Keramik-50:50 (D) PLLCL-only.

Die rasterelektronenmikroskopische Nahaufnahme (Abbildung 55A) ergibt für einen repräsentativen PLLCL-Keramik-Mikrokompositpartikel eine kugelige Morphologie mit einer Größe von ungefähr 50 µm. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Oberfläche

## 5. Ergebnisse und Diskussion

der PLLCL-Keramik-Mikrokompositpartikel mit Hydroxylapatit- und Calcit-Nanopartikeln beladen ist. Auch die Übersichtsaufnahmen (Abbildung 55C) zeigen die sphärische Morphologie der Partikel. Die Betrachtung der PLLCL-only-Mikropartikel zeigt sehr deformierte Partikel, die stark verklumpt sind (Abbildung 55B). Aufgrund der starken Zusammenlagerung der PLLCL-only-Mikropartikel ist es nur möglich, von den PLLCL-Keramik-Mikrokompositpartikeln die Größenverteilung zu bestimmen. Diese ist in Abbildung 56 dargestellt.



**Abbildung 56:** Partikelgrößenverteilung der PLLCL-Keramik-Mikrokompositpartikel, bestimmt mit der Software *ImageJ*.

**Tabelle 20:** Darstellung der Größenverteilung der Mikropartikel ( $n=100$ ).

Zusammensetzung	Durchschnittliche Größe / $\mu\text{m}$	Standardabweichung / $\mu\text{m}$
PLLCL-Keramik-50:50	32	$\pm 13$

#### 5.1.4 Synthese der PCL-nano-HAP-Mikrokompositpartikel über eine Lösungsmittelverdampfungsmethode

Diese Kapitel beschreiben die Ergebnisse der PCL-nano-HAP-Mikrokompositpulver die über eine Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode hergestellt werden. Dabei werden Mikrokompositpartikel in PCL-zu-nano-HAP-Massenverhältnissen von 50:50 und 70:30, sowie reine PCL-Mikropartikel hergestellt (siehe Kapitel 4.1.1.2), wobei zusätzlich PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpartikel über eine modifizierte Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode hergestellt werden (siehe Kapitel 4.1.1.3). Im Gegensatz zur Lösungsmitteldiffusionsmethode (siehe Kapitel 4.1.2.1) wird das PCL in Dichlormethan gelöst und lediglich als anorganische Komponente Hydroxylapatit-Nanopartikel verwendet. Es zeigt sich, dass nach dem Lösungsvorgang des Polycaprolactons und der Dispergierung der Hydroxylapatit-Nanopartikel die Viskosität deutlich niedriger ist als bei der Lösungsmitteldiffusionsmethode mit Ethylacetat. Dies führt zu einer besseren Handhabbarkeit der generierten Feststoff-in-Öl-Suspension. Für die modifizierte Methode wird die Zusammensetzung mit 70 Gew.-% PCL und 30 Gew.-% nano-HAP ausgewählt, da die Untersuchungen zur Rieselfähigkeit (siehe Kapitel 5.2) der Mikrokompositpartikel mit 50 Gew.-% nano-HAP bzw. 100 Gew.-% PCL-Mikropartikel (PCL-only) keine ausreichend zufriedenstellenden Ergebnisse liefern (eine Messung der Rieselgeschwindigkeit ist nicht möglich).

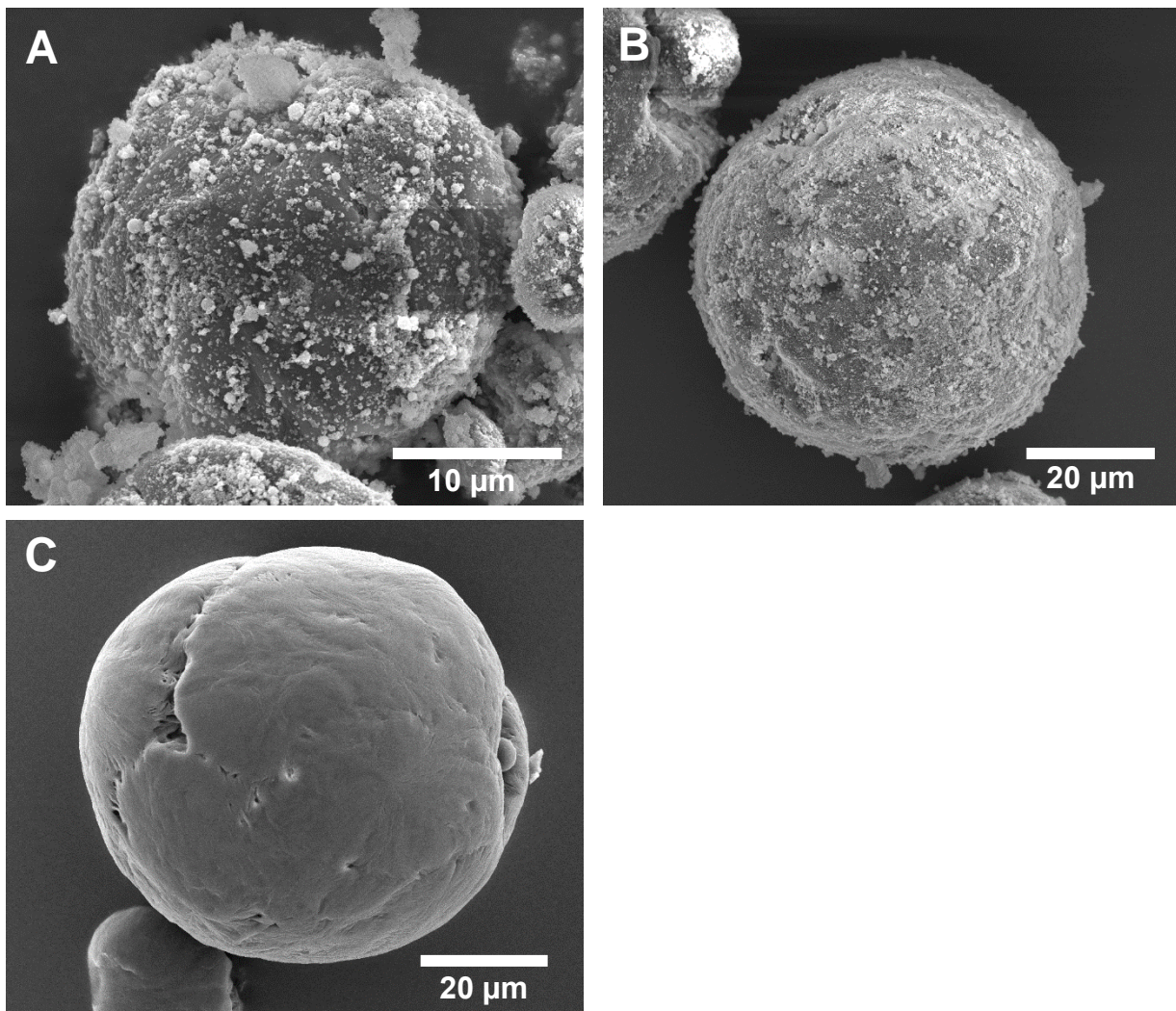
##### 5.1.4.1 PCL-nano-HAP-Mikrokompositpartikel

In diesem Abschnitt wird das Mikrokompositpulver beschrieben, das als organische Phase Polycaprolacton und als anorganische Phase nanopartikuläres Hydroxylapatit enthält. Es wurden Ausbeuten von durchschnittlich 65 % erhalten. Eine Hockskalierung der Synthese (Steigerung von einem 10 g-Ansatz auf einen 30 g-Ansatz) ist ebenfalls möglich und zeigt keine Änderung in der resultierenden Ausbeute. Wie in Kapitel 4.1.1.2 beschrieben ist, wird die Feststoff-in-Öl-Suspension aus PCL und nano-HAP unter kräftigem Rühren in ein Becherglas gegeben, in dem sich die 3%ige PVA-Lösung befindet. Hier ist kein manuelles Emulgieren in einem 2,5 L Polyethylen-Schraubgefäß (engl. *high density polyethylene*, HDPE) nötig, um eine stabile Emulsion zu generieren. Des Weiteren bildet sich auch kein PCL-Film am Rand des Becherglases aus, was zu hohen Ausbeuteverlusten führen würde. Diese polymere Filmbildung am Becherglasrand wird bei den Synthesen mit PLLA, PLDLLA und PDLLA beobachtet, was zur Verwendung des Polyethylen-Schraubgefäßes führt. Die REM-Aufnahmen



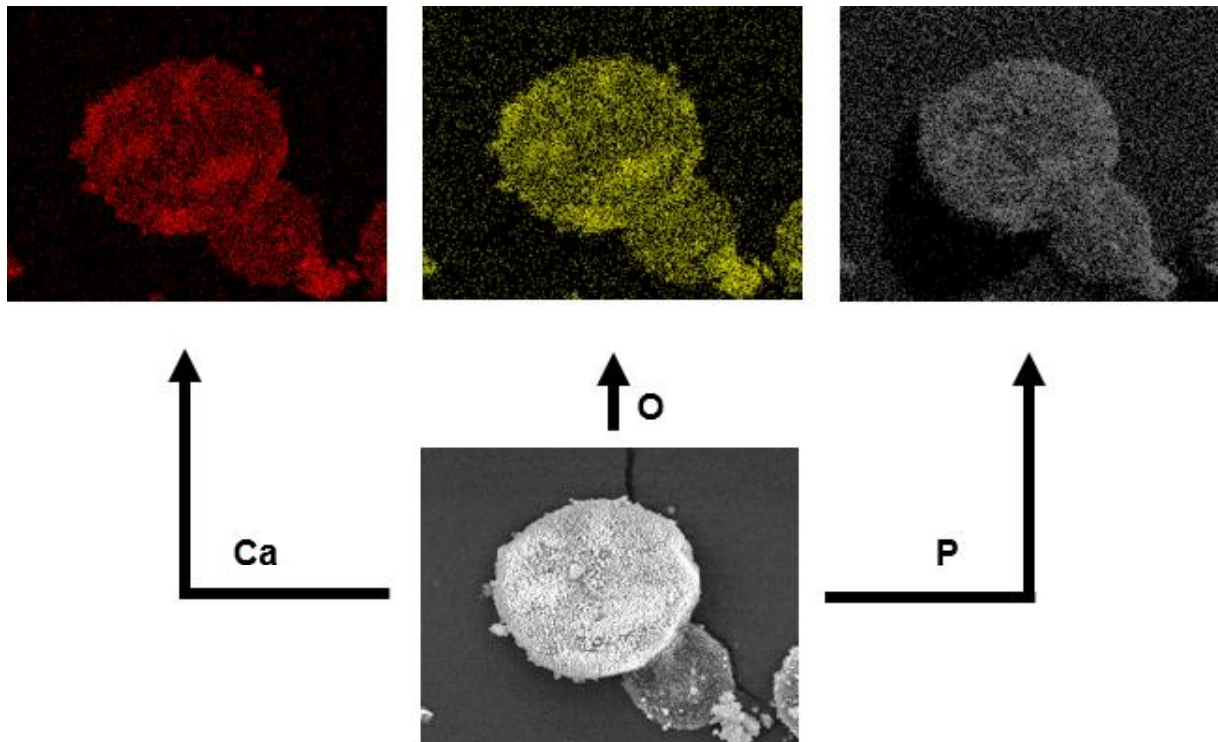
## 5. Ergebnisse und Diskussion

in Abbildung 57A bis C zeigen jeweils ein repräsentatives Partikel aus den hergestellten Mikrokompositpulvern.



**Abbildung 57:** REM-Aufnahmen der PCL-Mikrokompositpartikel. (A) PCL-nano-HAP-50:50 (B) PCL-nano-HAP-70:30 (C) PCL-only.

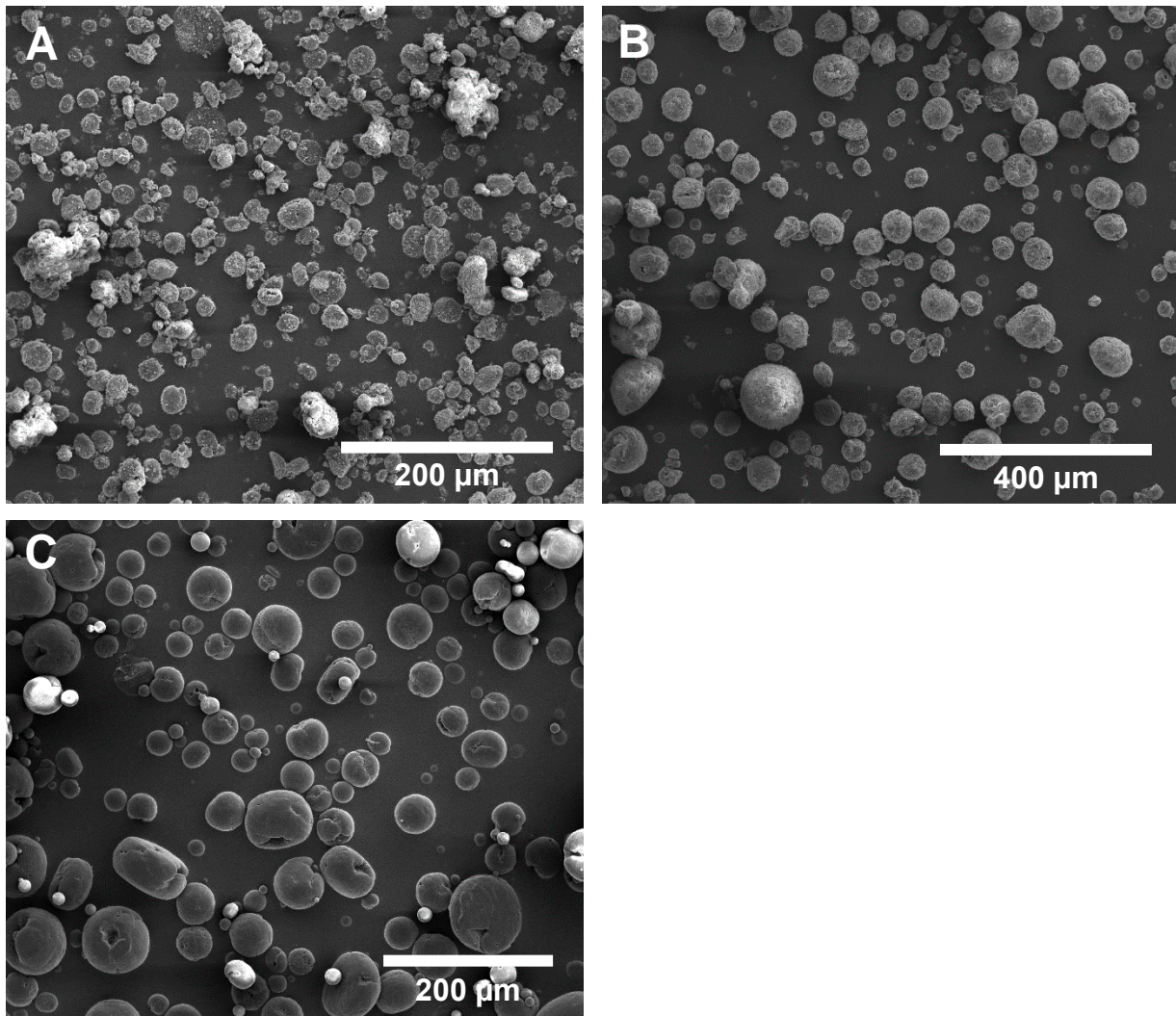
Die rasterelektronenmikroskopischen Nahaufnahmen (Abbildung 57A bis C) zeigen sphärische Mikropartikel mit einer Größe zwischen 30-60 µm. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Oberfläche der PCL-nano-HAP-Mikrokompositpartikel mit zunehmender eingesetzte Menge an Hydroxylapatit-Nanopartikel beladen wird. Zur Verifizierung der homogenen Beladung der Partikeloberfläche mit Hydroxylapatit, wird mittels EDX die Element-Verteilung (Calcium, Sauerstoff und Phosphor) bestimmt. Abbildung 58 zeigt die resultierende Elementverteilung (EDX-*mapping*) am Beispiel der Zusammensetzung aus 50 Gew.-% PCL und 50 Gew.-% Hydroxylapatit-Nanopartikel.



**Abbildung 58:** EDX-mapping eines PCL-nano-HAP-50:50-Mikrokompositpartikel zur Visualisierung der Element-Verteilung von Calcium, Sauerstoff und Phosphor auf der Partikeloberfläche.

Hier zeigt sich die homogene Verteilung der Elemente Calcium, Sauerstoff und Phosphor auf der Oberfläche eines repräsentativen PCL-nano-HAP-50:50-Mikrokompositpartikel. Zur Bestimmung der Größenverteilung wurden rasterelektronenmikroskopische Übersichtsaufnahmen (Abbildung 59A bis C) mittels der Software *ImageJ* ausgezählt. Die Übersichtsaufnahmen zeigen die weitestgehend sphärische Morphologie der Partikel. Zu erkennen ist jedoch, dass einige Mikropartikel, die lediglich aus PCL bestehen, eine scheibenförmige Struktur aufweisen, was ein Grund für die schlechten Rieseigenschaften sein kann. Des Weiteren zeigt sich, dass die Sedimentation als Aufreinigungsschritt geeignet ist, da keine einzelnen, nicht in die Polymer-Matrix eingelagerten Hydroxylapatit-Nanopartikel, neben den Mikrokompositpartikeln vorliegen.

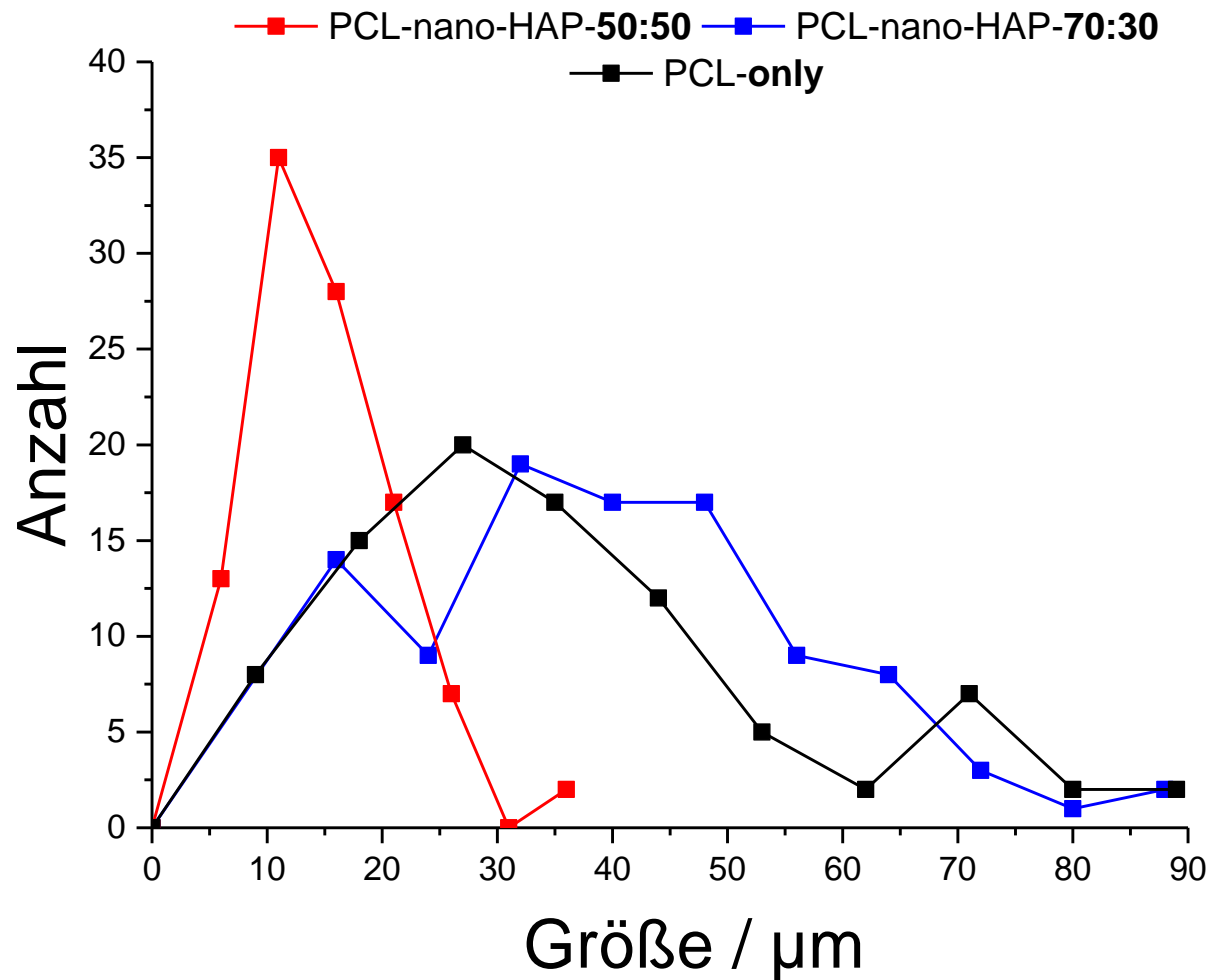




**Abbildung 59:** Übersichtsaufnahmen der PCL-Mikrokompositpartikel. (A) PCL-nano-HAP-50:50 (B) PCL-nano-HAP-70:30 (C) PCL-only.

Zur Überprüfung, ob das Mikrokompositpulver für additive Fertigungsverfahren hinsichtlich der Größe geeignet ist, wurde die Größenverteilung über die REM-Übersichtsaufnahmen mit der Software *ImageJ* bestimmt (Abbildung 60). Die Auswertung der Größenverteilung (siehe Tabelle 21) ergibt für die PCL-nano-HAP-50:50-Kompositpartikel eine enge Größenverteilung mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von  $18 \pm 6 \mu\text{m}$ . Die PCL-nano-HAP-70:30-Komposit- und PCL-Partikel zeigen breitere Größenverteilungen mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von  $45 \pm 17 \mu\text{m}$  bzw.  $40 \pm 19 \mu\text{m}$ .

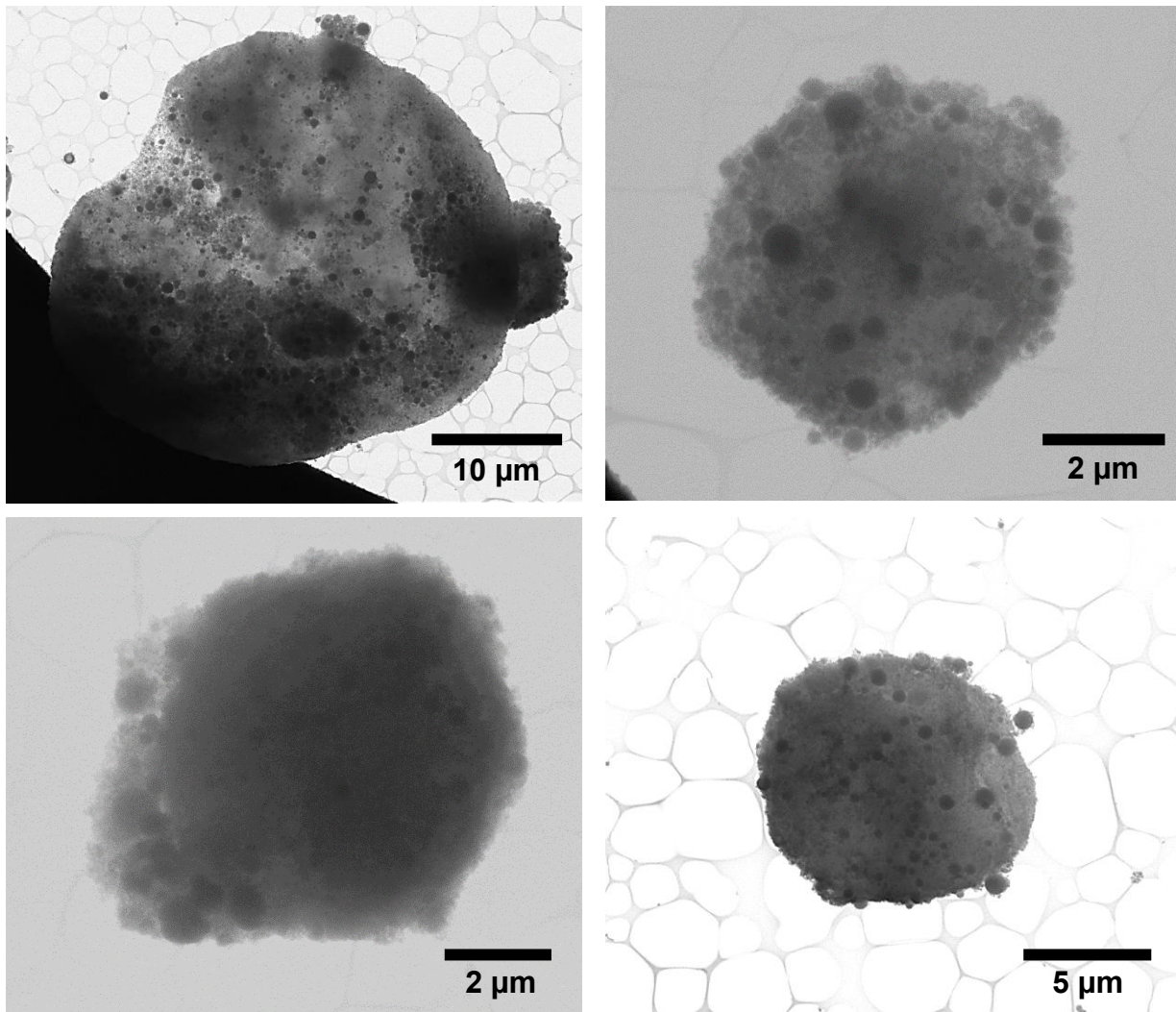




**Abbildung 60:** Größenverteilung der PCL-Mikrokompositpartikel, bestimmt mit der Software *ImageJ*.

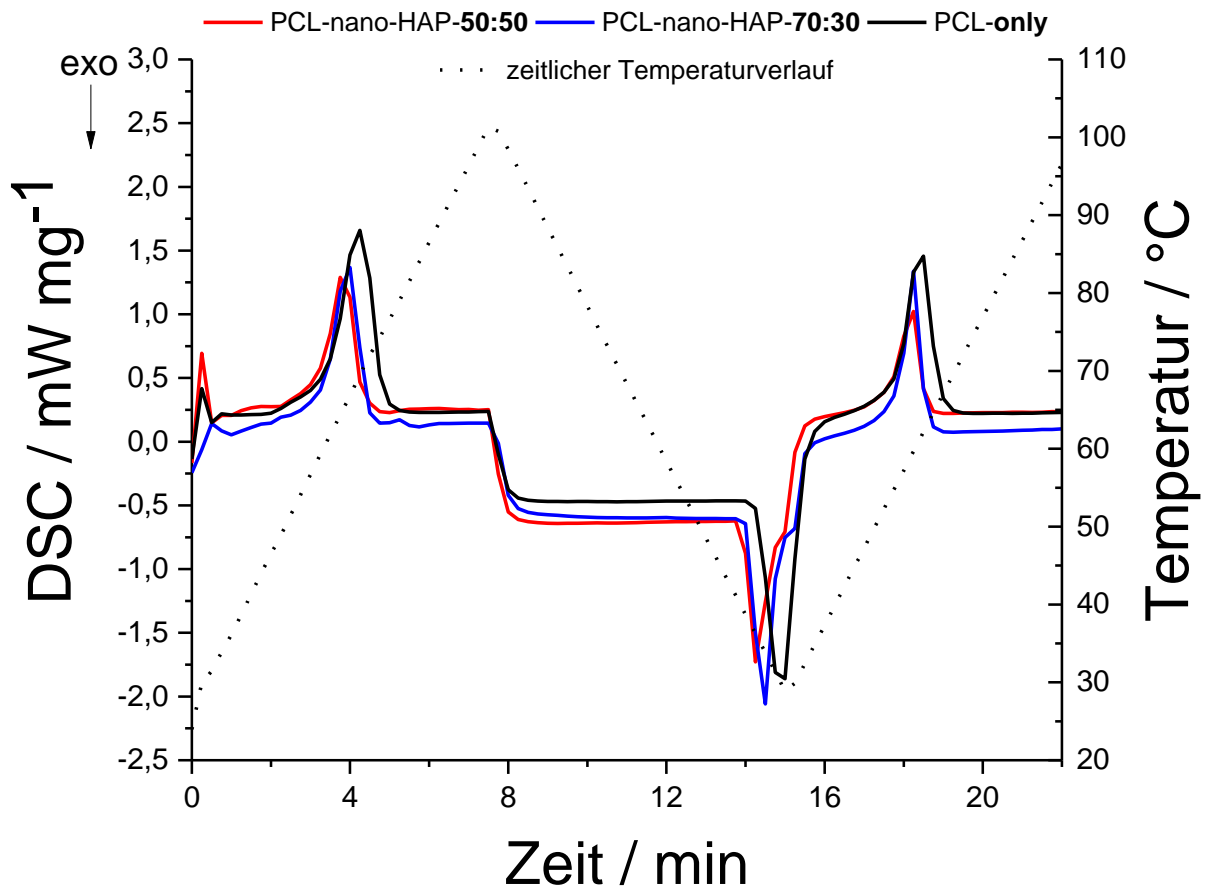
**Tabelle 21:** Darstellung der Größenverteilung der Mikropartikel ( $n=100$ ).

Zusammensetzung	Durchschnittliche Größe / $\mu\text{m}$	Standardabweichung / $\mu\text{m}$
PCL-only	40	$\pm 19$
PCL-nano-HAP-50:50	18	$\pm 6$
PCL-nano-HAP-70:30	45	$\pm 17$



**Abbildung 61:** STEM-Aufnahmen der PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpartikel.

Zur Weiteren Charakterisierung der Mikrokompositpartikel wurden Aufnahmen mittels Rastertransmissionselektronenmikroskopie (STEM) erstellt. Die in Abbildung 61 dargestellten Kompositpartikel weisen eine sphärische Morphologie mit einem Durchmesser von 8-35 µm auf. Bedingt durch die Probenpräparation können keine größeren Partikel vermessen werden. Zu sagen ist, dass die gezeigten Partikel an das Größenlimit dieser bildgebenden Methode stoßen. Des Weiteren sind die sphärischen Hydroxylapatit-Nanopartikel auf der Partikeloberfläche zu erkennen. Aufgrund von hohen Kontrastunterschieden einiger im selben Größenbereich liegenden Hydroxylapatit-Nanopartikeln kann auf eine unterschiedliche Position in Z-Richtung geschlossen werden (Inkorporation der Nanopartikel in die Polymermatrix).



**Abbildung 62:** DSC-Kurven (50 mL min<sup>-1</sup>; Ar-Atmosphäre) der PCL-nano-HAP-Mikrokompositpulver.

Die thermischen Eigenschaften (Schmelztemperatur, Schmelzenthalpie etc.) der zwei PCL-Mikrokompositpulver und des reinen PCL-Mikropulvers wurden über DSC-Messungen ermittelt (Abbildung 62). Bei einer *onset*-Temperatur zwischen 60-63 °C in der ersten Aufheizphase sind die endothermen Peaks der drei Proben zu erkennen, die den Schmelzvorgang des Polycaprolactons beschreiben.<sup>[164, 165]</sup> In Abhängigkeit von der eingesetzten Menge an Hydroxylapatit-Nanopartikeln verschiebt sich die *onset*-Schmelztemperatur zu niedrigeren Werten, und die benötigte Schmelzenthalpie weist ebenfalls niedrigere Werte auf. In einem *onset*-Temperaturbereich von 35-39 °C während der Abkühlphase sind exotherme Peaks zu erkennen, die das Rekristallisieren des zuvor geschmolzenen Polycaprolactons beschreiben. Im zweiten Aufheizvorgang zeigt sich zudem eine Verschiebung der endothermen Schmelzvorgänge zu niedrigeren *onset*-Temperaturen. Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse, die aus den DSC-Kurven ermittelt werden.

## 5. Ergebnisse und Diskussion

**Tabelle 22:** Ergebnisse der DSC-Messungen.

Zusammen- setzung	1. Aufheizphase (25-100 °C)			1. Abkühlphase (100-25 °C)			2. Aufheizphase (25-100 °C)		
	$T_{\text{fus}}$ / °C		$\Delta H_{\text{fus}}$ / J g <sup>-1</sup>	$T_{\text{cryst}}$ / °C		$\Delta H_{\text{cryst}}$ / J g <sup>-1</sup>	$T_{\text{fus}}$ / °C		$\Delta H_{\text{fus}}$ / J g <sup>-1</sup>
	onset	peak		onset	peak		onset	peak	
PCL-only	63	69	80	35	31	-53	56	62	53
PCL-nano-HAP-70:30	61	66	53	38	35	-39	56	59	39
PCL-nano-HAP-50:50	60	65	50	39	36	-28	56	59	28

Die Verschiebung der Temperatur lässt sich durch eine Änderung des Kristallinitätsgrades des nach der Rekristallisation (Abkühlphase) gebildeten Polycaprolactons erklären. Die Berechnung des Kristallinitätsgrades ( $X_{\text{cryst}}$ ) erfolgt über Gleichung 18.<sup>[166, 167]</sup> Für ein 100%ig kristallines Polycaprolacton wird eine Schmelzenthalpie von 135,5 J g<sup>-1</sup> zugrunde gelegt.<sup>[168]</sup>

$$X_{\text{cryst}} [\%] = \frac{\Delta H_m}{\omega \Delta H_m^0} \quad \text{Gleichung 18}$$

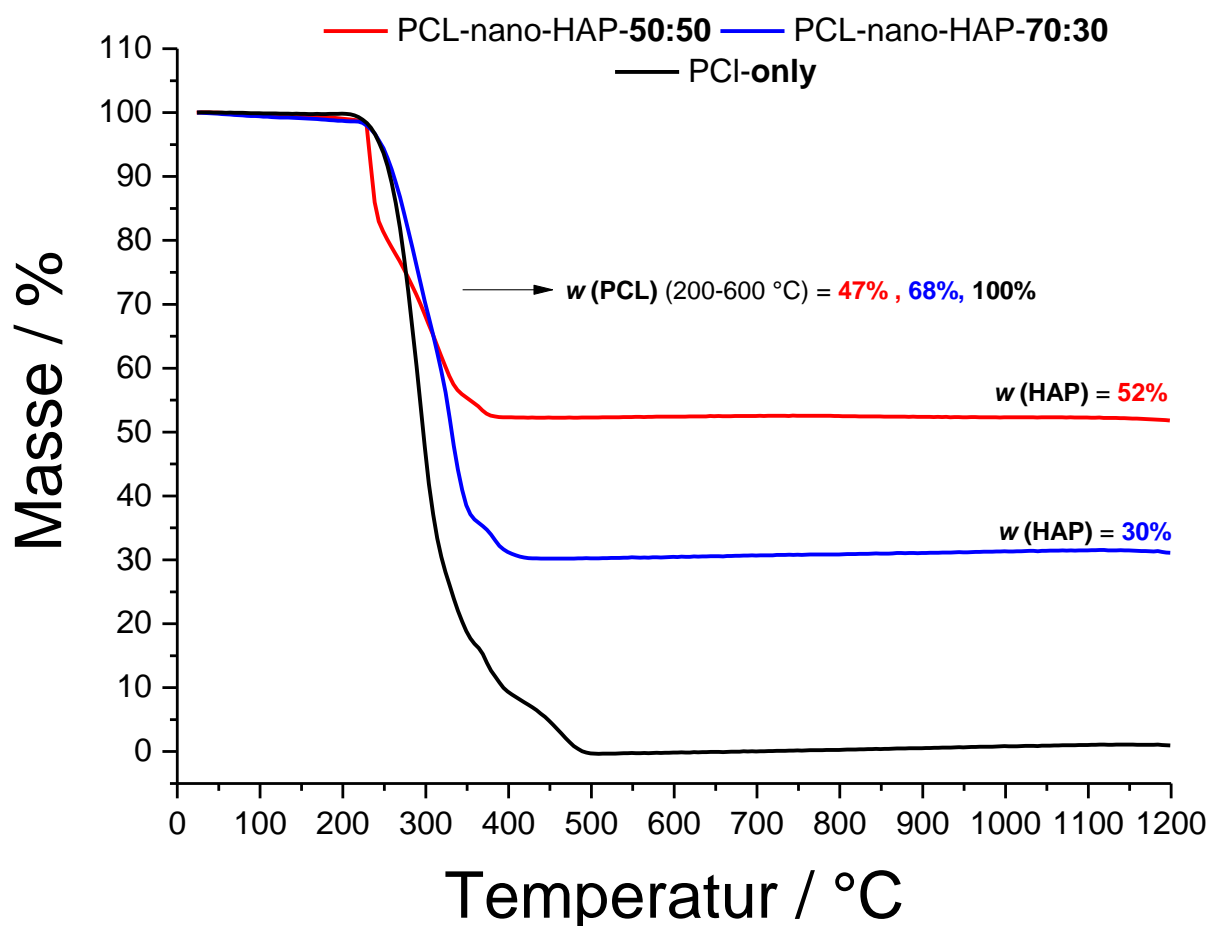
Dabei bedeutet  $X_{\text{cryst}}$  den Kristallinitätsgrad,  $\Delta H_m$  die Schmelzenthalpie,  $\Delta H_m^0$  die Schmelzenthalpie eines theoretisch 100%ig kristallinen Polycaprolactons und  $\omega$  den Massenanteil des Polycaprolactons im Kompositmaterial.

**Tabelle 23:** Kristallinitätsgrad des Polycaprolactons.

Zusammensetzung	1. Aufheizphase (25-100 °C)	2. Aufheizphase (25-100 °C)
	Kristallinitätsgrad	
	/ %	
PCL-only	57	38
PCL-nano-HAP-70:30	54	40
PCL-nano-HAP-50:50	72	40

Es zeigt sich, dass nach dem Rekristallisationsprozess der kristalline Anteil des Polycaprolactons im Bereich von 40 % liegt (Tabelle 23). Ein Vergleich der *onset*-Schmelztemperaturen der drei vermessenen Proben im zweiten Aufheizprozess, zeigt die gleichen Temperaturen von 56 °C. Mi *et al.* fanden für Polycaprolacton ( $M_w = 50.000 \text{ g mol}^{-1}$ ) einen Kristallinitätsgrad von 39 % bei einer Schmelzenthalpie von  $54 \text{ J g}^{-1}$  was die hier ermittelten Ergebnisse für die reinen PCL-Mikropartikel unterstreicht.<sup>[168]</sup>

Zur Verifizierung der während der Synthese eingesetzten Massenverhältnisse wird das PCL-nano-HAP-Mikrokompositpulver und das PCL-only-Mikropulver thermogravimetrischen Messungen unterzogen (Abbildung 63). Die Messungen erfolgten unter  $\text{O}_2$ -Atmosphäre ( $25 \text{ mL min}^{-1}$ ) in einem Temperaturbereich von 30-1200 °C mit einer Heizrate von  $2 \text{ K min}^{-1}$ .



**Abbildung 63:** Thermogravimetrische Analyse ( $25 \text{ mL min}^{-1}$ ;  $\text{O}_2$ -Atmosphäre,  $2 \text{ K min}^{-1}$ ) der PCL- Mikrokompositpulver (70:30 und 50:50) und des PCL-Mikropulvers (PCL-only).

## 5. Ergebnisse und Diskussion

Die Auswertung der Reaktionsprozesse (Stufen in den Thermogrammen in Abbildung 63) hat ergeben, dass es möglich ist, die Zusammensetzung der Partikel über die eingesetzten Massen der Komponenten zu steuern. Der Verlauf der Verbrennung des Polycaprolactons im Bereich von 200-600 °C stimmt mit dem Verlauf, wie er auch in der Literatur zu finden ist, überein.<sup>[163]</sup> Durch die Bestimmung der Restmasse kann auf den Gehalt an Hydroxylapatit geschlossen werden.

Die PCL-nano-HAP-Mikrokompositpulver mit verschiedenen Massenverhältnissen zwischen der organischen und anorganischen Phase kann in guten Ausbeuten synthetisiert werden. Außerdem ergeben die Charakterisierungen der Kompositpulver, dass das Pulver hinsichtlich Größe und thermischen Eigenschaften für den Prozess des selektiven Lasersinterns geeignet ist. Jedoch zeigen lediglich die Rieselfähigkeitsuntersuchungen (siehe Kapitel 5.2 „Rieseigenschaften der Mikrokompositpulver“, Abbildung 72) für die Zusammensetzung PCL-nano-HAP-70:30 positive Ergebnisse. Die Rieselgeschwindigkeit für die Komposition PCL-nano-HAP-50:50 und PCL-only kann nicht bestimmt werden, da diese Pulver im Trichter verbleiben. Aufgrund dieser Resultate ist die Entscheidung gefallen die 70:30-Komposition in großem Maßstab für den SLS-Prozess herzustellen.

#### 5.1.4.2 PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpartikel über eine modifizierte Lösungsmittelverdampfungsmethode

Auf Grundlage der Ergebnisse zur Rieselfähigkeit in Kapitel 5.2, wurden die PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpartikel ausgewählt, um deren Synthese hinsichtlich Umweltfreundlichkeit und Nachhaltigkeit zu optimieren. Die Optimierung beinhaltet die Verwendung des Entschäumers TEGO® Antifoam WM 20 (zur Verfügung gestellt von der Evonik Industries AG), wodurch die Entfernung des Dichlormethans am Rotationsverdampfer durchgeführt werden kann.

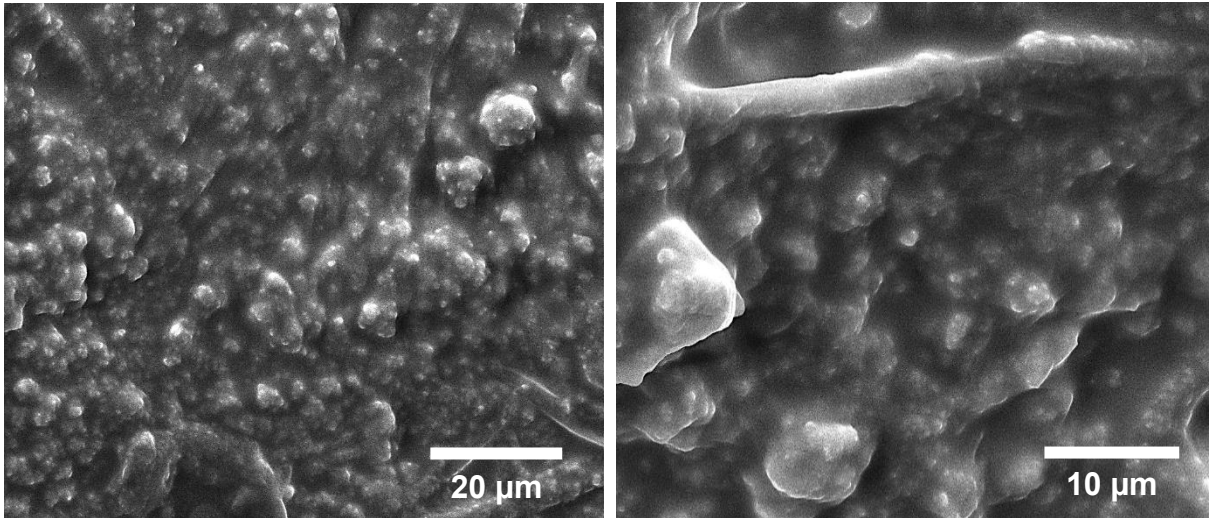
Es zeigt sich, dass im Vergleich zur unmodifizierten Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode die Ausbeute auf durchschnittlich 50 % fiel. Der größte Ausbeuteverlust tritt während des Abrotierens unter vermindertem Druck auf. Im Zentrum des Kolbens bildet sich ein Pfropfen aus PCL. Die Bildung des Pfropfens lässt sich durch das angelegte Vakuum erklären. Aufgrund dessen verdampft viel mehr Dichlormethan in einer sehr kurzen Zeit, was in einer partiellen Koagulation der an die Oberfläche grenzenden Tropfen resultiert. Dadurch wird die sphärische Morphologie zerstört und das PCL fällt in Form großer Klumpen aus.

Der Entschäumer wird eingesetzt, um die Entfernung des Dichlormethans unter vermindertem Druck durchführen zu können, was aufgrund einer starken Schaumbildung beim Anlegen des Vakuums sonst nicht möglich ist. Die Schaumbildung resultiert aus dem Verdampfen des Dichlormethans, welches in die tensidische PVA-Lösung eingeschlossen wird. Der eingesetzte Entschäumer TEGO® Antifoam WM 20 basiert auf einer Polydimethylsiloxan (PDMS)-Emulsion, die verdünnt (1:10) mit einem Volumen von 1 mL zur Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Emulsion gegeben wird. Da der Entschäumer im Laufe der Zeit seine Wirkung verliert, muss während des Abdampfens vom Dichlormethan am Rotationsverdampfer neuer Entschäumer hinzugegeben werden. Dieser Zeitpunkt ist durch erneute leichte Schaumbildung zu identifizieren.

Die Wirkungsweise des Entschäumers basiert auf der Zerstörung der Lamellen. In Kapitel 2.2.2 ist der „*Spreading-fluid entrainment*“-Mechanismus zur Zerstörung der Lamellen beschrieben. Dieser Mechanismus beruht auf der Zerstörung der Gas-Flüssigkeits-Grenzfläche (Lamelle) aufgrund von Spreitungsvorgängen der Entschäumertropfen. Abbildung 64 zeigt REM-Aufnahmen eines auf dem Probenträger getrockneten (37 °C, vier Stunden) Entschäumertropfens. Aufgrund der Probenpräparation erkennt

## 5. Ergebnisse und Diskussion

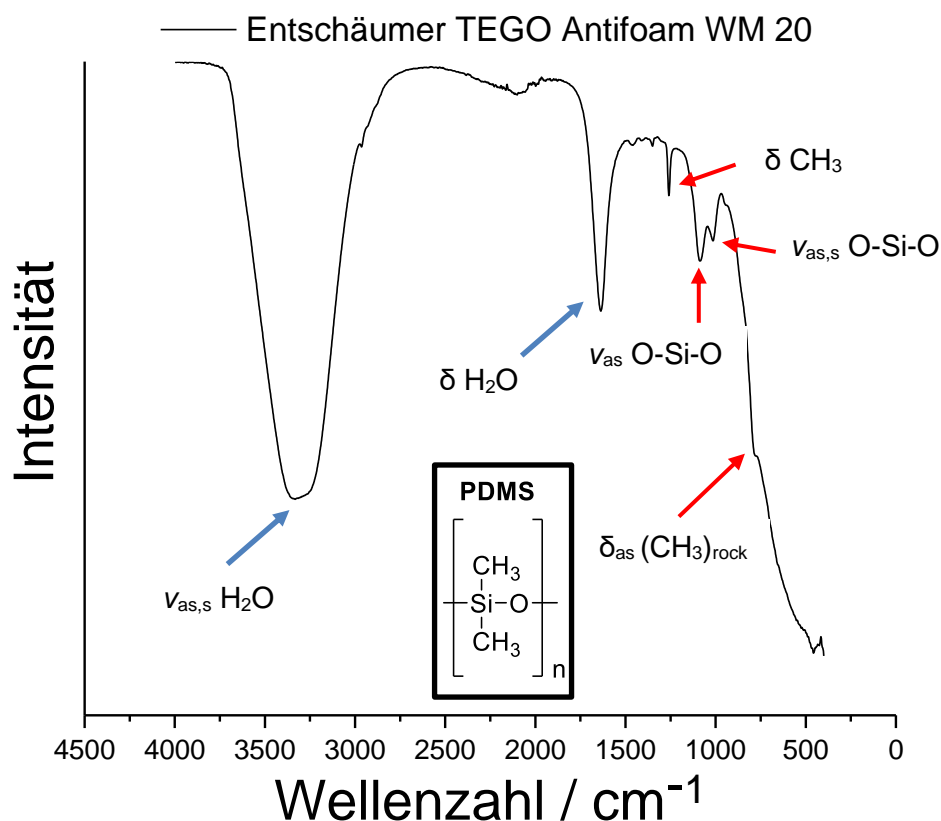
man agglomerierte Partikel des in der Entschäumer-Emulsion enthaltenen Polydimethylsiloxans (PDMS).



**Abbildung 64:** REM-Aufnahmen des Entschäumers TEGO® Antifoam WM 20. Die Probenpräparation erfolgt durch Auftropfen der Entschäumer-Emulsion und anschließendes Trocknen im Trockenschrank (37 °C, vier Stunden).

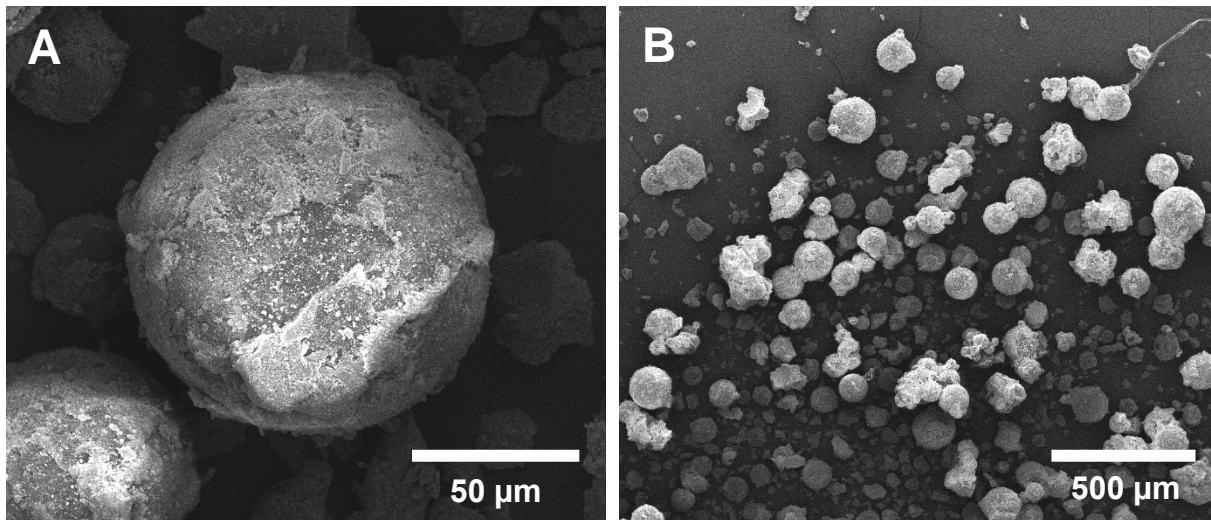
Zur Messung der Infrarot-Spektren wird ein Tropfen der verdünnten Entschäumer-Emulsion auf den Probenhalter getropft und vermessen. Die charakteristischen Schwingungen, die bei den Wellenzahlen  $3300\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{as, s}}\text{ H}_2\text{O}$ ) und  $1634\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta\text{ H}_2\text{O}$ ) zu sehen sind, können dem Wasseranteil der Probe zugeordnet werden.<sup>[169, 170]</sup> Die Schwingung bei  $789\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)_{\text{rock}}$ ) wird stark überlagert, kann jedoch dem PDMS zugeordnet werden.<sup>[171, 172]</sup> Ebenfalls kann die  $\text{CH}_3$ -Deformationsschwingung bei einer Wellenzahl von  $1258\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta\text{ CH}_3$ ) dem PDMS zugeordnet werden.<sup>[173, 174]</sup> Die beiden benachbarten Schwingungen bei  $1087\text{ cm}^{-1}$  und  $1010\text{ cm}^{-1}$  werden durch asymmetrische bzw. -symmetrische Streckschwingungen der Si-O-Si-Bindung hervorgerufen.<sup>[172]</sup>





**Abbildung 65:** Infrarotspektrum der Entschäumeremulsion TEGO® Antifoam WM 20. Charakteristische Schwingungen von Wasser (blaue Pfeile) und von PDMS sind markiert (rote Pfeile).

Die Charakterisierung der PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpartikel, die über eine modifizierte Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode synthetisiert worden sind, erfolgte über Rasterelektronenmikroskopie (REM), Infrarotspektroskopie (IR) und Röntgenpulverdiffraktometrie (PXRD). Die REM-Aufnahmen in Abbildung 66A und B zeigen zum einen ein repräsentatives Partikel aus den hergestellten Mikrokompositpulvern mit einem Durchmesser von ungefähr 110  $\mu\text{m}$  und zum anderen Übersichtsaufnahmen zur Bestimmung der Größenverteilung über die Software *ImageJ*.

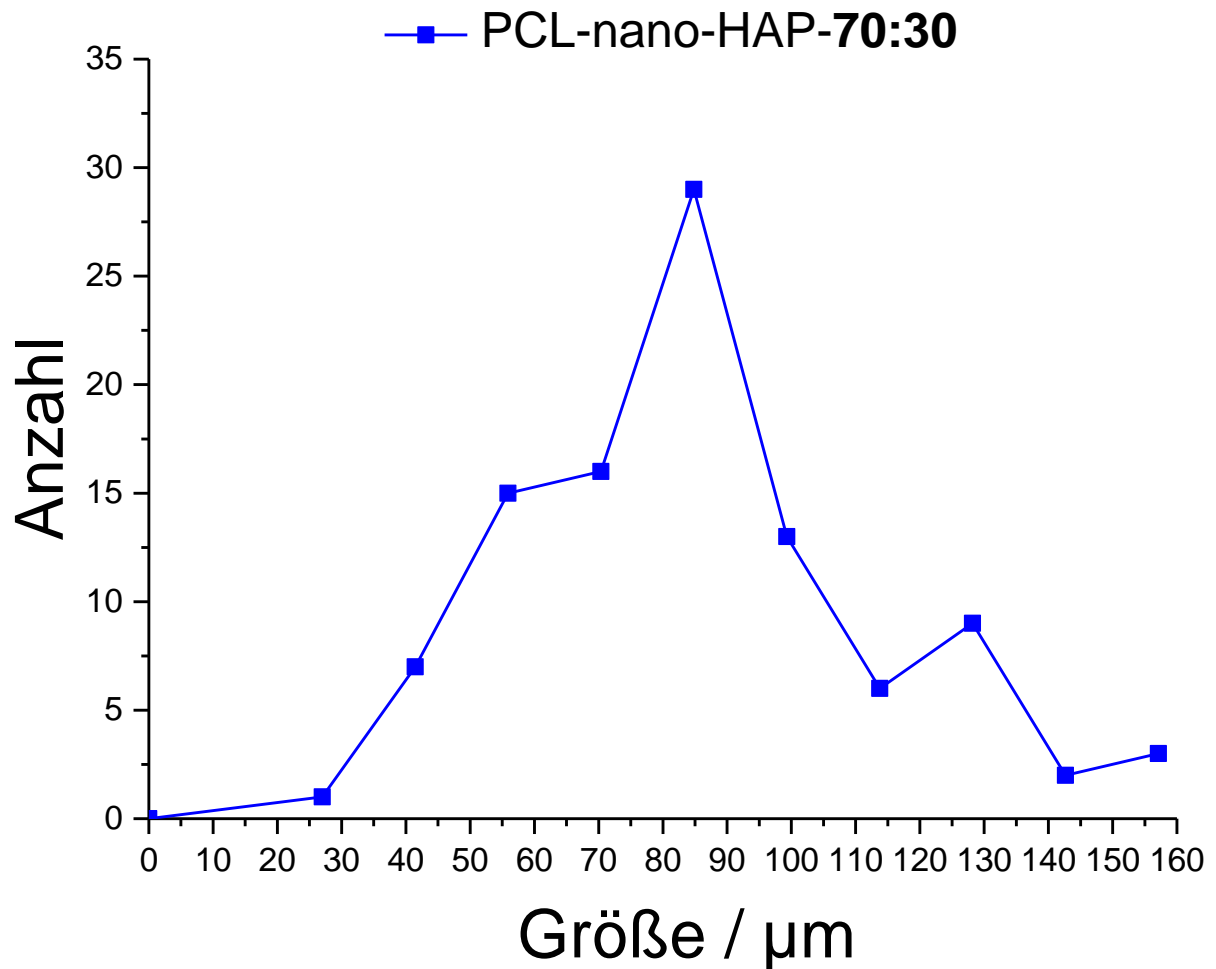


**Abbildung 66:** REM-Aufnahmen der PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpartikel (A) Nahaufnahme eines repräsentativen PCL-Keramik-70:30-Mikropartikels (B) Übersichtsaufnahme.

Zu sehen ist die Beladung der Partikeloberfläche mit nanopartikulärem Hydroxylapatit. Die Verwendung des Entschäumers und die Entfernung des Dichlormethans unter vermindertem Druck führt zu sphärischen Partikeln, wie in Abbildung 66B zu erkennen ist. Mit der Software *ImageJ* wurde die Größenverteilung der dargestellten Partikel ermittelt. In Abbildung 67 und Tabelle 24 wird die Auswertung der Größenverteilung aufgeführt.

**Tabelle 24:** Darstellung der Größenverteilung der Mikropartikel ( $n=100$ ).

Zusammensetzung	Durchschnittliche Größe / $\mu\text{m}$	Standardabweichung / $\mu\text{m}$
PCL-nano-HAP-70:30	92	$\pm 27$

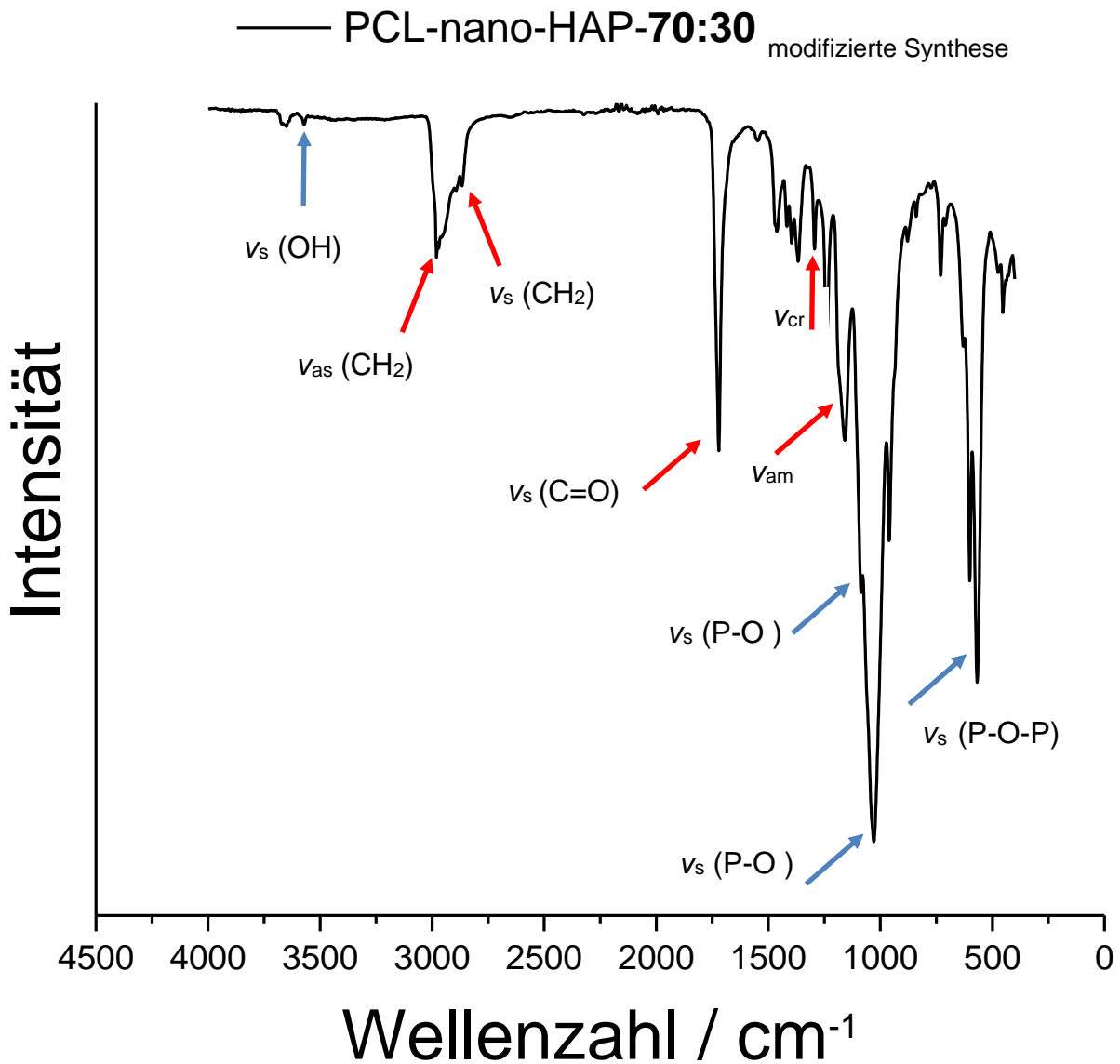


**Abbildung 67:** Größenverteilung der PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpartikel die über eine modifizierte Synthese hergestellt wurden, bestimmt mit der Software *ImageJ*.

Um die Zusammensetzung des Mikrokompositpulvers spektroskopisch zu analysieren, wurde vom Kompositpulver ein ATR-IR-Spektrum aufgenommen. Die charakteristischen Banden des Polycaprolactons (rote Pfeile) und der Hydroxylapatit-Nanopartikel (blaue Pfeile) sind in Abbildung 68 markiert. Die für Polycaprolacton und Hydroxylapatit charakteristisch markierten IR-Banden stimmen mit den in der Literatur angegebenen Bandenpositionen überein.<sup>[175-178]</sup> Bei  $2980\text{ cm}^{-1}$  und  $2856\text{ cm}^{-1}$  sind asymmetrische Streckschwingungen der  $\text{CH}_2$ -Bindungen im PCL zu erkennen. Da es sich beim PCL um ein teilkristallines Polymer handelt, finden sich im IR-Spektrum Banden wieder, die kristalline ( $1292\text{ cm}^{-1}$ ) und amorphe ( $1155\text{ cm}^{-1}$ ) C-O- und C-C-Streckschwingungen kennzeichnen.<sup>[175, 179]</sup> Für das Hydroxylapatit kann eine symmetrische Streck-schwingung bei  $3670\text{ cm}^{-1}$  identifiziert werden, die den OH-Gruppen auf der Oberfläche des Hydroxylapatits zugeordnet werden kann.<sup>[178]</sup>

## 5. Ergebnisse und Diskussion

Zwischen 1028-1090  $\text{cm}^{-1}$  finden sich symmetrische Streckschwingungen zwischen P-O-Bindungen sowie symmetrische Biegeschwingungen der P-O-P-Bindungen.<sup>[177, 178]</sup>

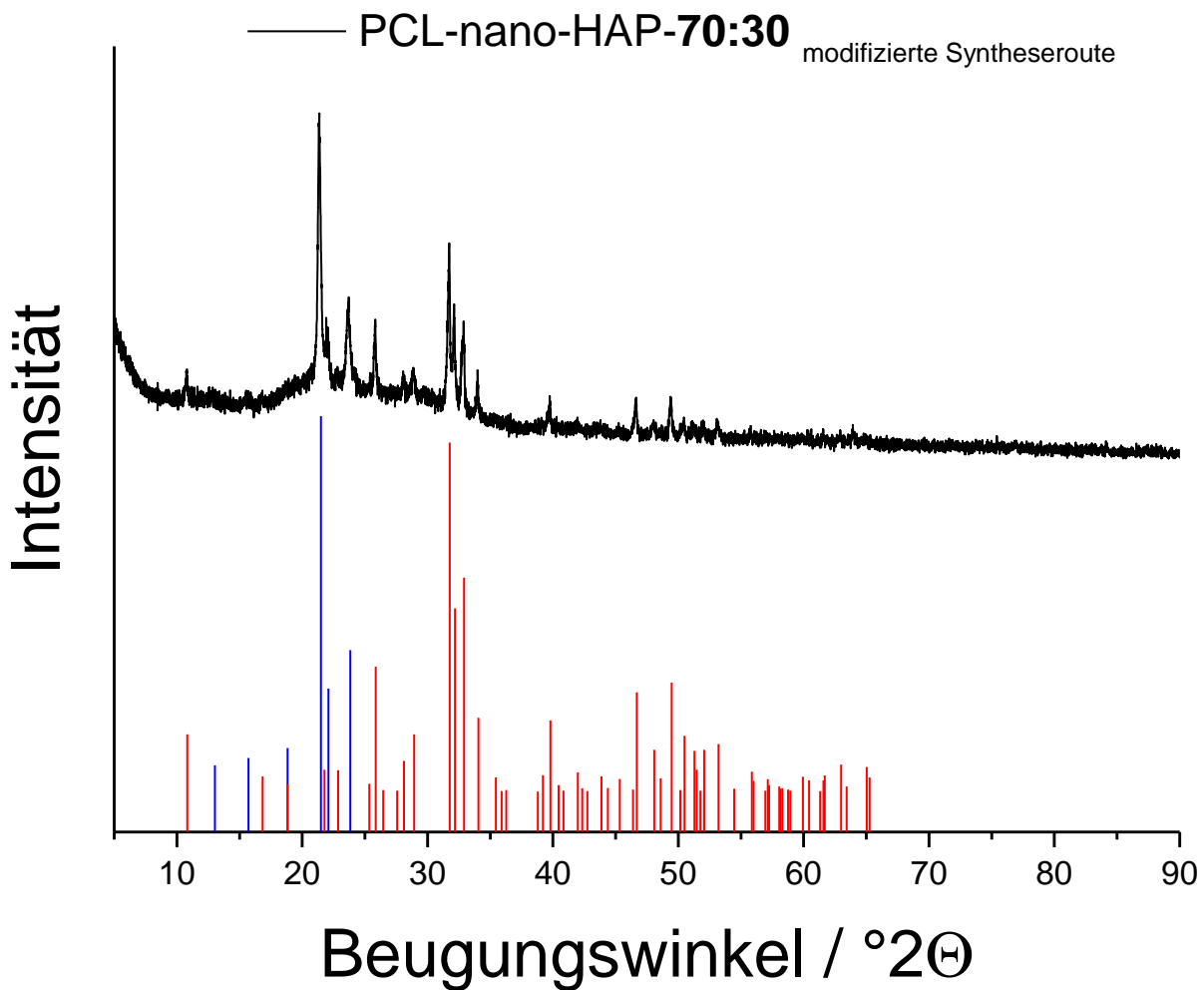


**Abbildung 68:** Infrarotspektrum der PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpartikel. Charakteristische Schwingungen des PCLs (rote Pfeile) und charakteristische Schwingungen des Hydroxylapatits (blaue Pfeile).

Zur besseren Übersicht sind die gefundenen charakteristischen Banden und deren zugehörige Wellenzahl in Tabelle 25 aufgelistet.

**Tabelle 25:** Charakteristische IR-Banden des Mikrokompositpulvers.

Zuordnung	Wellenzahl / $\text{cm}^{-1}$
<b>Polycaprolacton</b>	
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$	2980
$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$	2865
$\nu_{\text{s}}(\text{C=O})$	1720
$\nu_{\text{cr}}$ (kristalline C-O- und C-C-Streck- schwingung)	1292
$\nu_{\text{am}}$ (amorphe C-O- und C-C-Streck- schwingung)	1155
<b>Hydroxylapatit</b>	
$\nu_{\text{s}}(\text{OH})$	3572
$\nu_{\text{s}}(\text{P-O})$	1090
$\nu_{\text{s}}(\text{P-O})$	1028
$\nu_{\text{s}}(\text{P-O-P})$	602

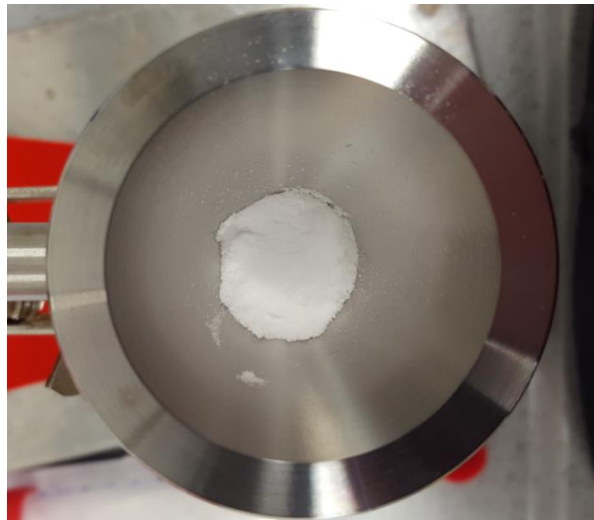


**Abbildung 69:** Pulverdiffraktogramm des PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpulvers über eine modifizierte Syntheseroute, Referenzsignale: PCL (blau); Hydroxylapatit (rot).

Ein Pulverdiffraktogramm (Abbildung 69) des PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpulvers zeigt die erwarteten Beugungsreflexe des Polycaprolactons und des nanopartikulären Hydroxylapatits. Eine Umwandlung der kristallinen Strukturen fand auch unter veränderten Synthesebedingungen nicht statt.

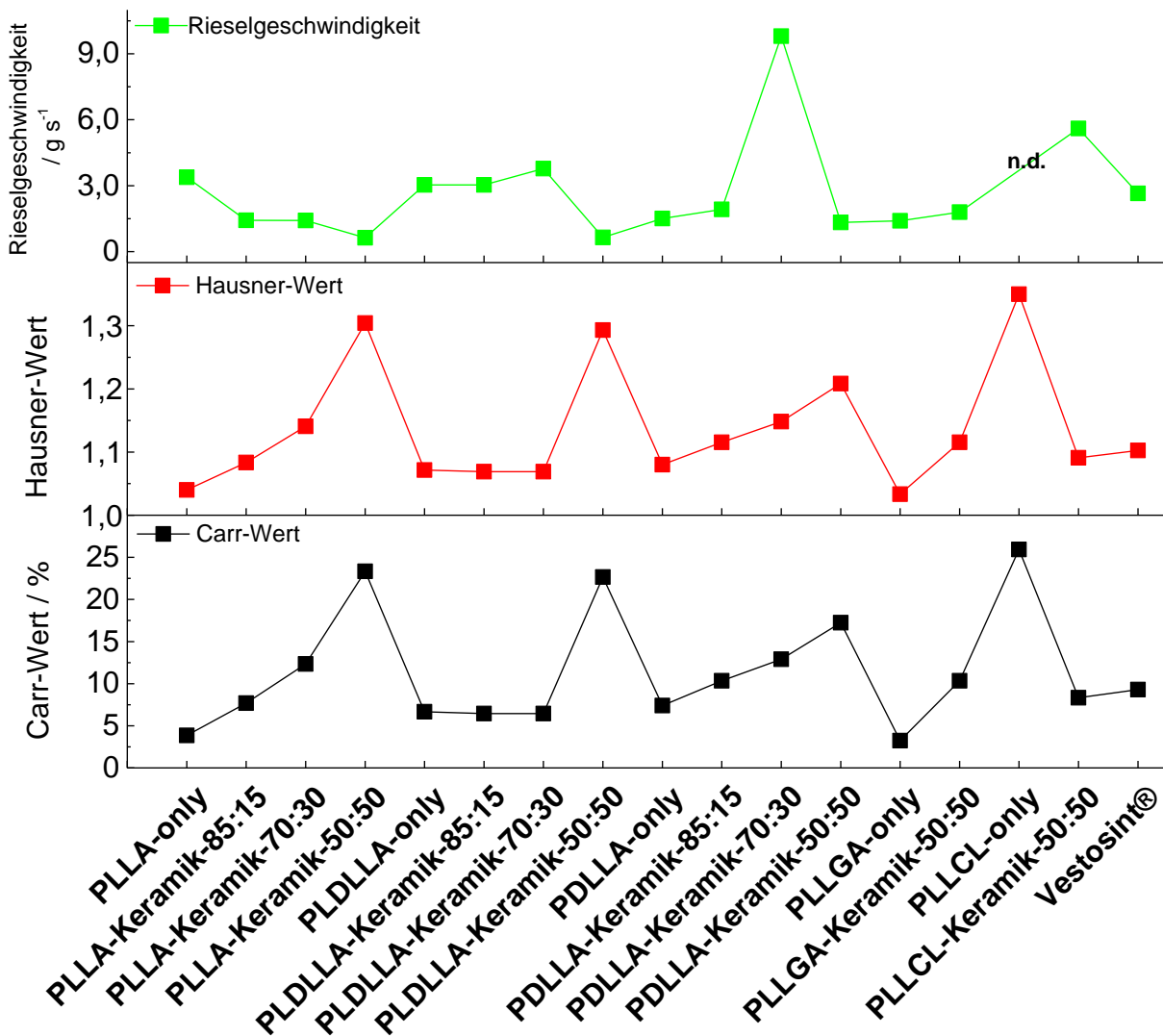
## 5.2 Rieseigenschaften der Mikrokompositpulver

Um als Material für additive Fertigungsmethoden eingesetzt werden zu können, muss das Mikrokompositpulver gewisse Eigenschaften aufweisen. Eine dieser Eigenschaften ist die Rieselfähigkeit des Pulvers, um für Prozesse wie SLS oder SLM zugänglich zu sein.<sup>[125, 180, 181]</sup> Die Rieseigenschaften lassen sich durch Kenngrößen wie den Carr-Index, den Hausner-Wert oder die Rieselgeschwindigkeit beschreiben. Diese genannten Kenngrößen werden, wie in Kapitel 4.2 beschrieben, bestimmt. Die Ermittlung der Rieselgeschwindigkeit wurde in Anlehnung an die in der Pharmacopoeia 5.0 dargestellten Methode bestimmt.<sup>[141]</sup> Abbildung 71 zeigt die ermittelten Kenngrößen. Als Referenzmaterial wird das Polyamid *Vestosint*<sup>®</sup> eingesetzt. Der Übersicht halber werden die Ergebnisse zur Rieselfähigkeit aller Kompositpulver, die Polycaprolacton (PCL) als organische Komponente beinhalten, in einem separaten Diagramm dargestellt (Abbildung 72). Abbildung 70 zeigt, wie das PLLCL-only-Mikropartikelpulver im Edelstahl-Trichter verbleibt und nicht abfließt, sodass eine Messung der Rieselgeschwindigkeit unmöglich ist.



**Abbildung 70:** Darstellung der schlechten Rieseigenschaft der PLLCL-only-Mikropartikel durch den Trichter.

## 5. Ergebnisse und Diskussion

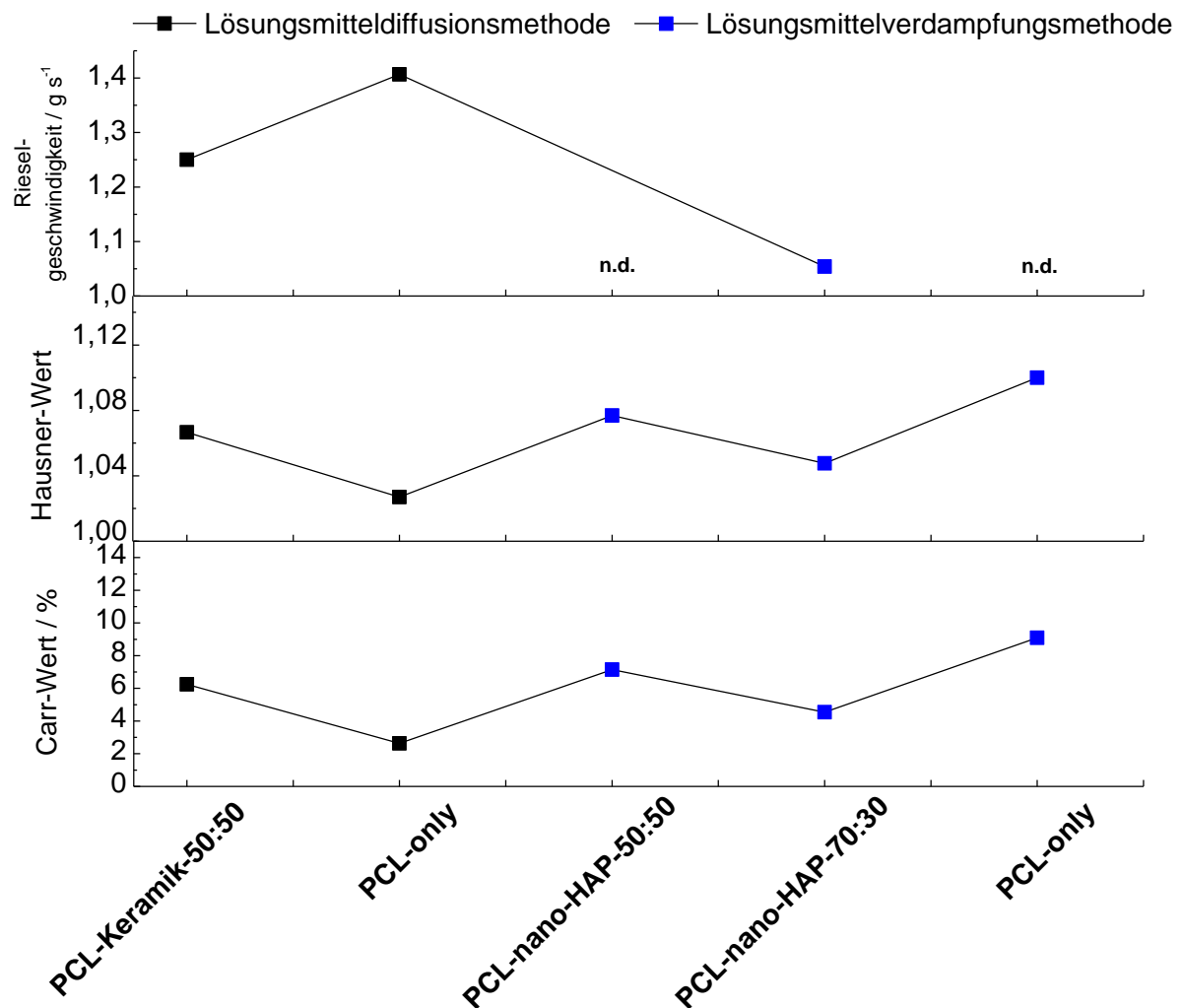


**Abbildung 71:** Übersicht der Rieseigenschaften aller hergestellten Mikrokompositpulver im Vergleich zu *Vestosint*®.

Besitzt ein Pulver einen Hausner-Wert größer als 1,25 sowie einen Carr-Wert über 25 %, so ist dies ein Indiz für ein schlecht rieselfähiges Pulver.<sup>[182]</sup> Es zeigt sich, dass mit zunehmendem Keramikanteil in den Polymer-Mikrokompositpartikel der Carr- und Hausner-Wert im Vergleich zu den reinen Polymer-only-Mikropartikeln steigen. Lediglich drei der synthetisierten Pulver zeigen Hausner-Werte größer als 1,25 (PLLA-Keramik-50:50; PLDLLA-Keramik-50:50; PLLCL-only). Die Synthese von PLLCL-Keramik-Mikrokompositpartikeln führt zu einer starken Erniedrigung der Kennwerte im Vergleich zum PLLCL-only, d.h. eine Verbesserung der Rieseigenschaften ist erzielt worden, und eine Messung der Rieselgeschwindigkeit ist somit möglich. Im Vergleich zu *Vestosint*® zeigen alle Polymer-only-Mikropulver (bis auf PLLCL-only) einen niedrigeren Carr-Index und Hausner-Wert. Die Bestimmung der Werte sowie die Messung



der Rieselgeschwindigkeit zeigen, dass die Pulver in Bezug auf ihre Rieseigenschaften für generative Fertigungsmethoden geeignet sind.

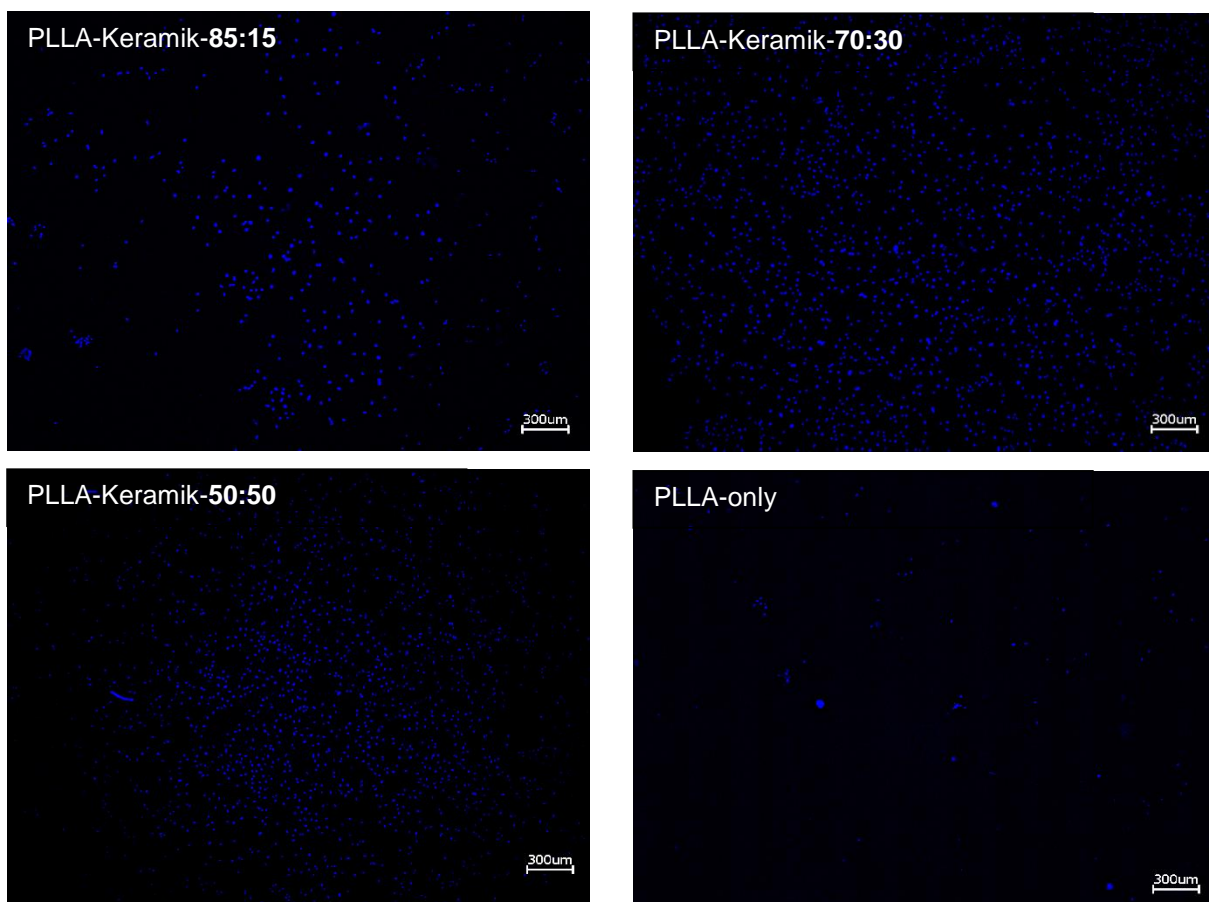


**Abbildung 72:** Vergleich der Rieseigenschaften der hergestellten PCL-Mikrokompositpulver über eine Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmitteldiffusionsmethode (schwarze Datenpunkte) und über eine Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode (blaue Datenpunkte).

Wie aus Abbildung 72 hervorgeht, können vom PCL-nano-HAP-50:50-Mikrokompositpulver und vom PCL-only-Mikropulver (beide synthetisiert über die Lösungsmittelverdampfungsmethode), keine Rieselgeschwindigkeit bestimmt werden (das zu vermessende Pulver verbleibt im Edelstahl-Trichter, vgl. Abbildung 70). Ein Vergleich mit dem PCL-Keramik-50:50-Komposit zeigt, dass die Verwendung von Calcit-Nanopartikeln keinen negativen Einfluss auf die Rieseigenschaften der Pulver hat.

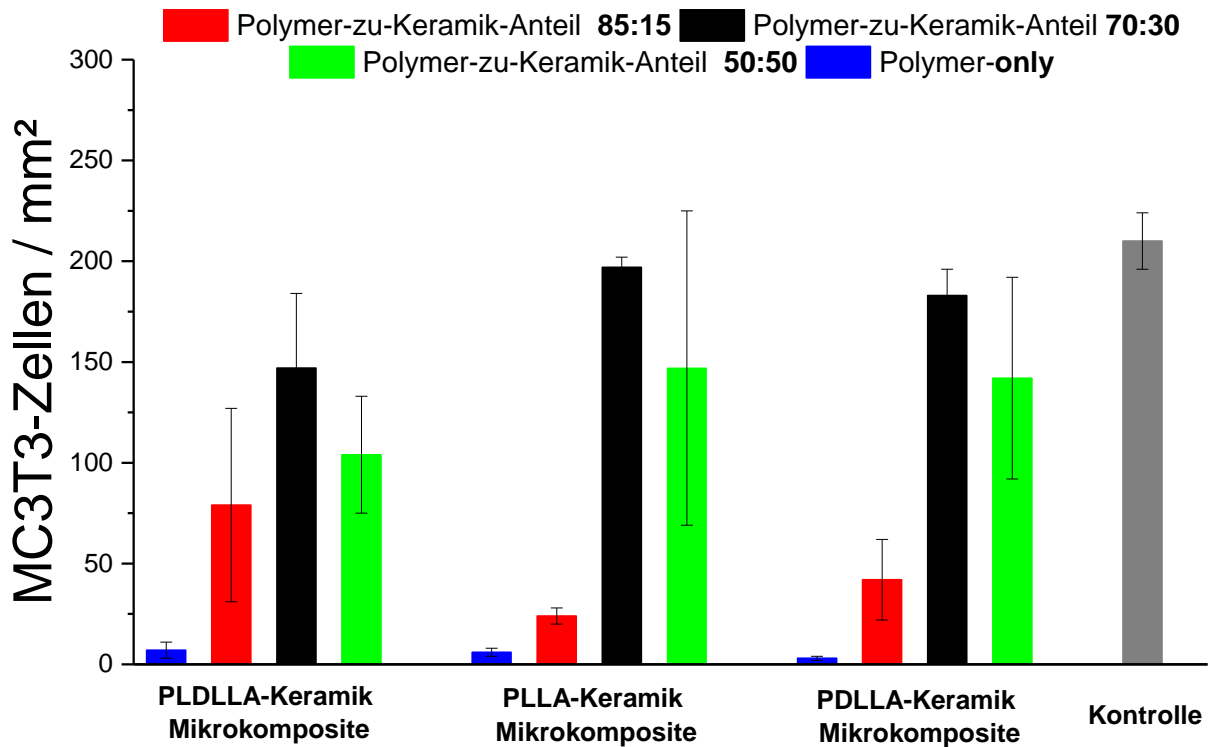
### 5.3 Zellkulturexperimente unter Verwendung der MC3T3-Zelllinie

Da die synthetisierten Mikrokompositpulver als mögliches Knochenersatzmaterial zum Einsatz kommen könnten, wird die Proliferation von murinen MC3T3-Zellen (Osteoblasten) auf heißgepressten zylinderförmigen Presslingen ermittelt. Die Presslinge simulieren die Oberfläche eines späteren Implantats, sodass quantitative Aussagen über das Zellwachstum (Zellanzahl pro mm<sup>2</sup>) getroffen werden können. Die in Kapitel 4.3 hergestellten Presslinge werden in *well*-Platten gegeben, wo diese dann als Substrat für die MC3T3-Zellen dienen. Um die Anzahl der Zellen auf der Oberfläche der Presslinge zu bestimmen, wird der Zellkern mit DAPI angefärbt, um diese im Fluoreszenzmikroskop visuell darstellen zu können. Abbildung 73 zeigt als Beispiel die fluoreszenzmikroskopischen Aufnahmen der Oberfläche der Presslinge, bestehend aus PLLA-Keramik-Mikrokompositpulver mit verschiedenen Massenverhältnissen.



**Abbildung 73:** Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen (Maßstab 300 µm) von MC3T3-Zellen auf der Oberfläche von Presslingen, die PLLA-Keramik-Mikrokompositpulver oder lediglich PLLA-only enthalten. Der Zellkern ist mit DAPI angefärbt. Die Auswertung erfolgt mit der Software *ImageJ*.

Das Auszählen der gefärbten Zellkerne erfolgte mit dem Programm *ImageJ*. Abbildung 74 zeigt die Auswertung der Proliferation von MC3T3-Zellen nach 36 Stunden auf den Presslingen aus PLLA-, PDLLA- und- PLDLLA-Mikrokompositpulvern sowie aus den jeweiligen Polymer-only-Mikropartikelpulvern. Als Kontrolle wird der *well*-Boden verwendet, der optimale Bedingungen für die Zellproliferation aufweist.



**Abbildung 74:** Proliferation (36 Stunden) von MC3T3-Zellen auf zylinderförmigen Presslingen ( $n=3$ ), hergestellt aus PLLA-, PDLLA- und- PLDLLA-Mikrokompositpulvern.

Die Proliferation der MC3T3-Zellen ist stark von der Beschaffenheit der Oberfläche abhängig. Die Hydrophobie der Polylactide (wasserabweisende Wirkung) wirkt sich offenbar negativ auf die Anhaftung der Zellen auf der Oberfläche aus.<sup>[183]</sup> Eine raue Oberfläche, welche durch das Einbringen der keramischen Nanopartikel erzeugt wird, führt jedoch zu einer erhöhten Adhäsion der Zellen auf der Oberfläche. Tabelle 26 stellt die Ergebnisse der Proliferation in Zahlen dar.

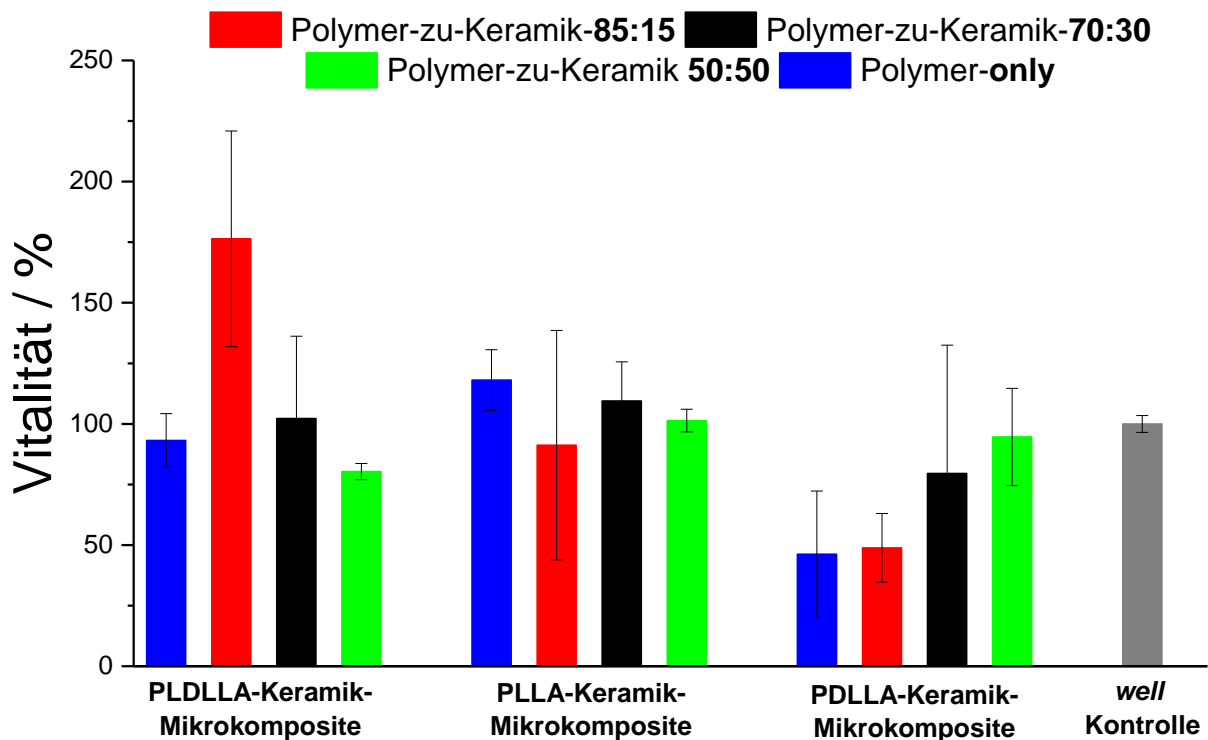
## 5. Ergebnisse und Diskussion

**Tabelle 26:** Proliferation von MC3T3-Zellen nach 36 Stunden auf der Oberfläche der Presslinge ( $n=3$ )

Pressling		Zellen / mm <sup>2</sup>	Standardabweichung / mm <sup>2</sup>
PLDLLA- Keramik- Mikropulver	only	7	±4
	85:15	79	±48
	70:30	147	±37
	50:50	104	±29
PLLA- Keramik- Mikropulver	only	6	±2
	85:15	24	±4
	70:30	197	±5
	50:50	147	±78
PDLLA- Keramik- Mikropulver	only	3	±1
	85:15	42	±20
	70:30	183	±13
	50:50	142	±50
well-Kontrolle		210	1±4

Es ist deutlich zu erkennen, dass die MC3T3-Zellen auf der hydrophoben Oberfläche der Polymer-only-Presslinge sehr schlecht proliferieren. Durch den Zusatz der Hydroxylapatit- und Calcit-Nanopartikel kann die Proliferation stark erhöht werden, da der Zusatz der anorganischen Nanopartikel zu einer rauerer und hydrophileren Oberfläche führt.

Neben der Proliferation und dem Anwachsen neuer Knochenzellen spielt die zytotoxische Wirkung der eingesetzten Materialien eine wichtige Rolle. Abbildung 75 zeigt die Ergebnisse des MTT-Tests.

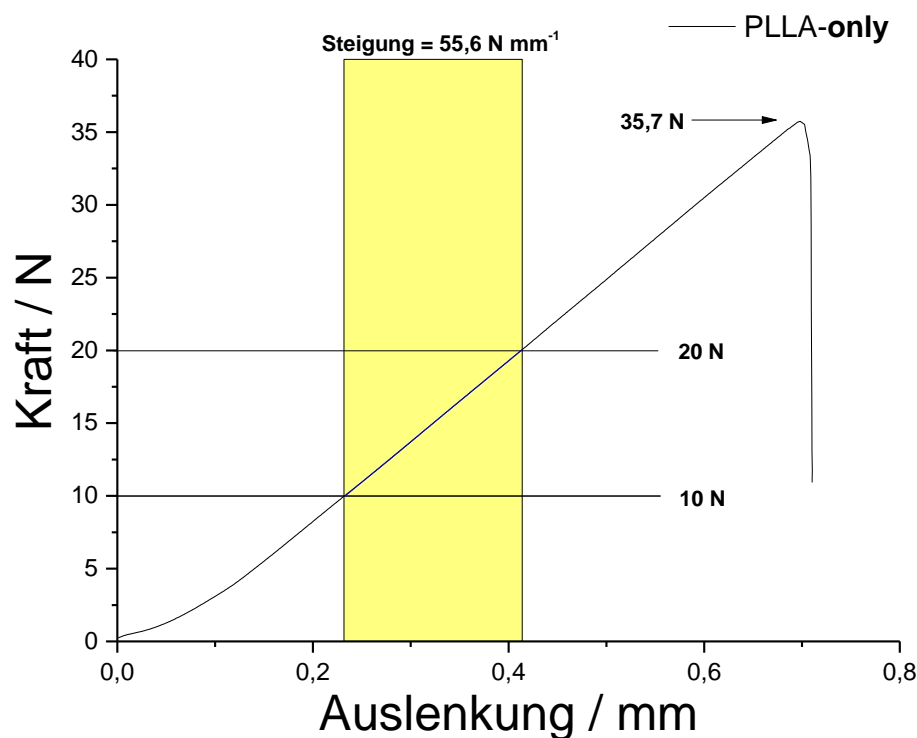


**Abbildung 75:** MTT-Test auf zylinderförmigen Presslingen ( $n=3$ ) hergestellt aus PLLA-, PDLLA- und- PLDLLA-Mikrokompositpulvern.

Die Auswertung des MTT-Tests ergibt, dass Mikrokomposite aus PLDLLA und PLLA keine zytotoxischen Effekte auslösen. Bei den PDLLA-Mikrokompositen zeigt sich bei der Zusammensetzung von 85 Gew.-% PDLLA zu 15 Gew.-% Keramik sowie der PDLLA-only-Mikropartikel eine Verringerung der Vitalität. Mit zunehmendem Gehalt an keramischen Nanopartikeln, nimmt der zytotoxische Effekt der PDLLA-Keramik-Mikrokomposite ab, was folglich zu einer Erhöhung der Vitalität führt.

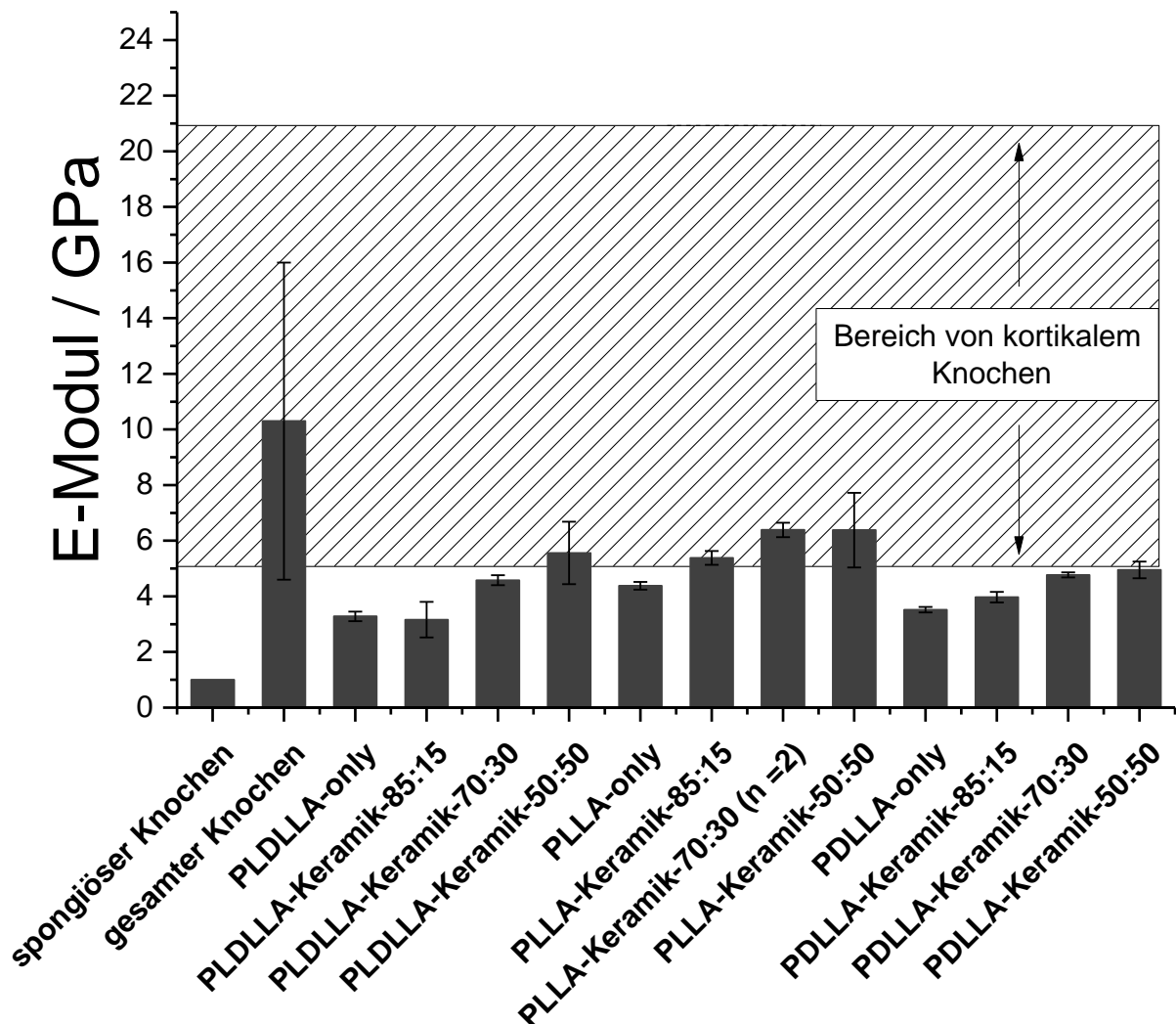
### 5.4 Mechanische Untersuchungen von heißgepressten Formkörpern

Neben den Eigenschaften wie Rieselverhalten, Proliferation oder Zytotoxizität sind mechanische Kenngrößen wie z.B. der E-Modul ein weiterer wichtiger Punkt, um ein Knochenersatzmaterial als Implantat einsetzen zu können. Daher werden mit den in Kapitel 4.3 hergestellten quaderförmigen Formkörpern Dreipunktbiegeversuche in Anlehnung an die ISO-EN-Norm für Kunststoffe mit einer Universalprüfmaschine durchgeführt, um den E-Modul zu ermitteln. Je nach Ort der Implantation ist ein Implantat verschieden starken mechanischen Belastungen ausgesetzt. Wichtig ist, dass die mechanischen Eigenschaften des Implantats mit denen der angrenzenden Knochen vergleichbar sind. Eine zu hohe Kraftaufnahme führt zu einem Abbau von Knochengewebe (Knochenatrophie) in Folge einer zu starken Entlastung der umgebenen Knochen (*stress shielding*). Neben dem Abbau kann so auch eine Lockerung des Implantats auftreten.<sup>[137, 138]</sup> Zum Vergleich der ermittelten E-Moduln der quaderförmigen Formkörper wird der E-Modul von kortikalem Knochen (5-25 GPa) und von spongiösem Knochen (<1 GPa) herangezogen.<sup>[2, 184]</sup> In Abbildung 76 wird beispielhaft ein Kraft-Weg-Diagramm einer durchgeführten Dreipunktbiegemessung an einem Formkörper aus PLLA-only-Mikropartikelpulver dargestellt.



**Abbildung 76:** Aufgenommenes Kraft-Weg-Diagramm eines Dreipunktbiegeversuchs an einem aus PLLA-only-Mikropartikelpulver gefertigten quaderförmigen Pressling.

Aus der Steigung des linearen Bereichs der Kurve und Gleichung 14 lässt sich der E-Modul des Probekörpers ermitteln. In Abbildung 77 werden die E-Moduln der Formkörper aus den Polymer-Keramik-Mikrokompositpulvern im Vergleich zu spongiösem und kompaktem Knochen dargestellt.

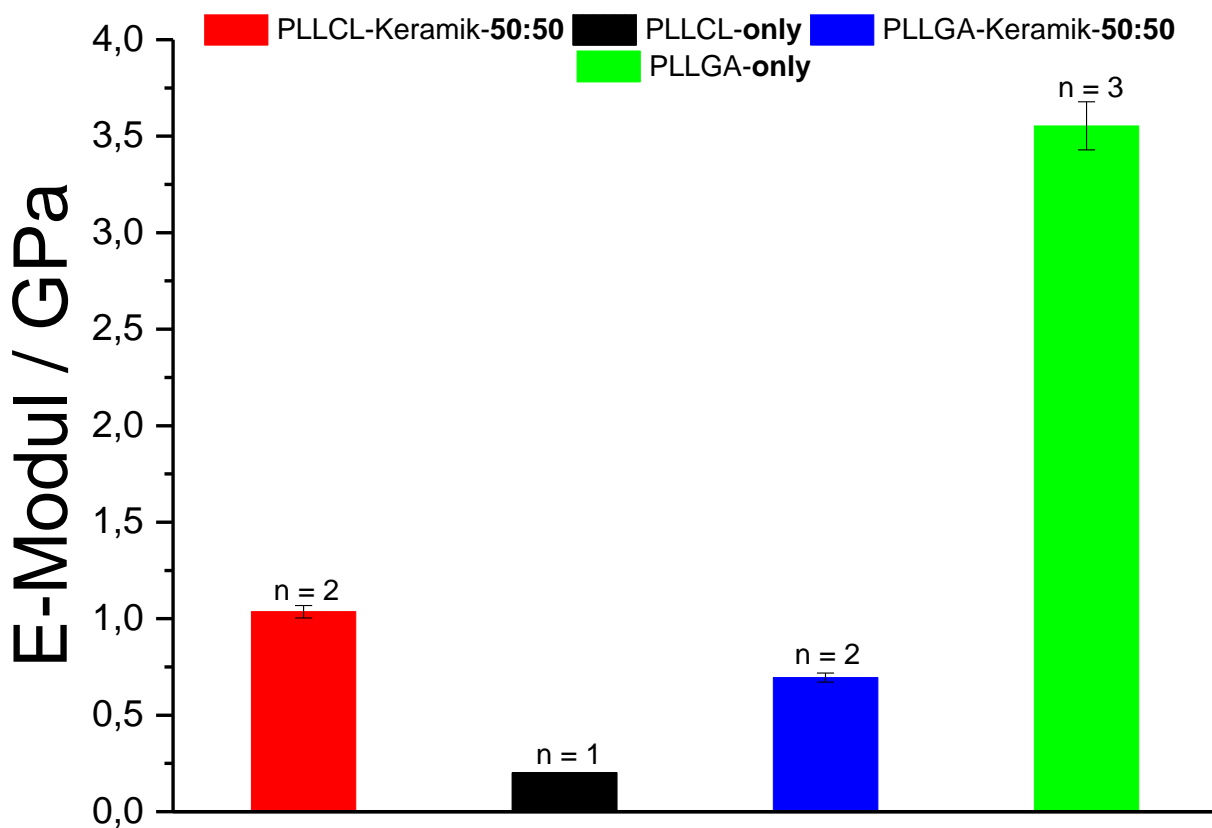


**Abbildung 77:** Darstellung der E-Moduln, ermittelt aus Dreipunktbiegeversuchen der hergestellten quaderförmigen Formkörper aus PLLA-, PDLLA- und- PLDLLA-Mikrokompositpulvern.<sup>[2, 184]</sup>

Es ist deutlich zu erkennen, dass der E-Modul mit steigendem Keramikanteil zunimmt. Der E-Modul hergestellten Formkörper ist größer als der von spongiösem Knochen, wobei die Formkörper mit einem Keramikanteil von 50 Gew.-% im Bereich von kortikalem Knochen liegen. Für die Zusammensetzung PLLA-Keramik-70:30 können nur zwei Formkörper erfolgreich gebrochen werden, da ein Pressling während des Entfernens aus der Pressform, nach einem durchgeführten Heißpressprozess, zerbrochen ist.

## 5. Ergebnisse und Diskussion

Abbildung 78 zeigt den E-Modul von quaderförmigen Formkörpern, die aus den PLLCL- und PLLGA-Mikrokompositpulvern hergestellt sind.



**Abbildung 78:** Darstellung der E-Moduln, ermittelt aus Dreipunktbiegeversuchen der hergestellten quaderförmigen Formkörper aus PLLCL- und PLLGA-Mikrokompositpartikeln.

Bei den Formkörpern, die aus den PLLCL-Mikrokompositpulvern erstellt werden, resultierte ebenfalls eine Erhöhung des E-Moduls im Vergleich zu reinen PLLCL-only-Formkörpern. Zu sagen ist, dass es aufgrund ihrer hohen Elastizität nicht möglich ist, die quaderförmigen Formkörper mit den Zusammensetzungen PLLCL-Keramik-50:50 und PLLCL-only zu brechen.<sup>[185]</sup> Im Falle der Komposite aus PLLGA und Keramik zeigen die Formkörper aus PLLGA-Keramik-50:50-Mikrokompositpulver eine Reduktion des E-Moduls im Vergleich zu den Formkörpern aus PLLGA-only-Mikropartikelpulver.



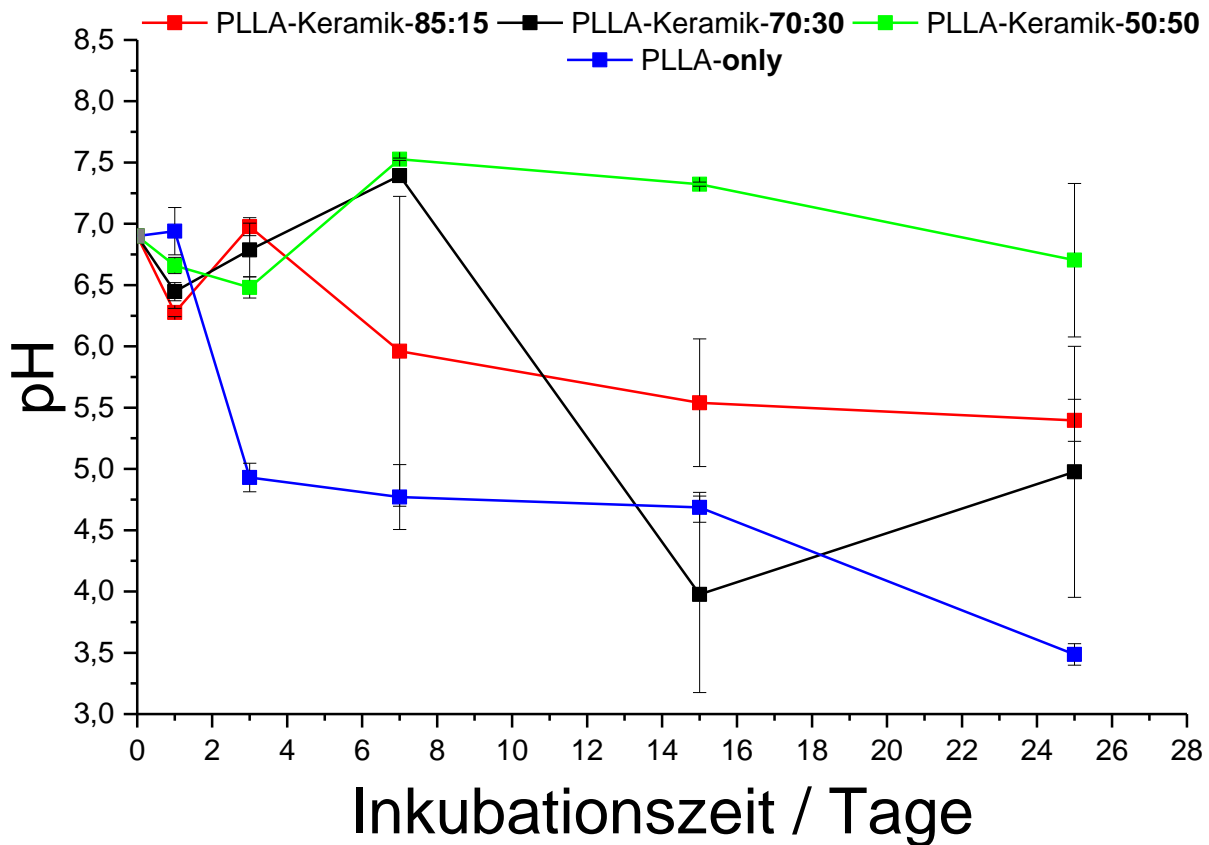
## 5.5 Degradationsexperimente von heißgepressten Formkörpern

Die nachfolgenden Abschnitte beschreiben Degradationsexperimente der heißgepressten zylinder- und quaderförmigen Presslinge, um das Degradationsverhalten von Implantaten im Körper zu simulieren. Die degradierten Presslinge werden hinsichtlich Oberflächenveränderung, pH-Wert-Änderung des Überstands, Masseverlust sowie Wasseraufnahme untersucht. Des Weiteren werden die Proliferation und die mechanischen Eigenschaften in Abhängigkeit von der Inkubationsdauer untersucht. Die Untersuchung des Degradationsverhalten spielt eine große Rolle bei der Verwendung von Polylactiden, da durch Hydrolyse saure Abbauprodukte entstehen, die aufgrund der pH-Wert-Erniedrigung Gewebeschädigungen und Nekrose induzieren können.<sup>[186-188]</sup> Um eine mögliche Absenkung des pH-Wertes zu vermeiden, werden Calcit-Nanopartikel als Kompositmaterial eingesetzt. Es soll untersucht werden, ob die Calcit-Nanopartikel aufgrund ihrer basischen Eigenschaften die sauren Abbauprodukte der Hydrolyse abpuffern können, um so eine pH-Wert-Erniedrigung zu vermeiden. Die Degradationsexperimente werden in Anlehnung an die ISO 13781 „*Poly(L-lactide) resins and fabricated forms for surgical implants – In vitro degradation testing*“ durchgeführt. Dort werden Degradationsexperimente bei 37 °C und 70 °C vorgeschrieben.

### 5.5.1 Beschleunigte Degradation (70 °C) von zylinderförmigen Presslingen

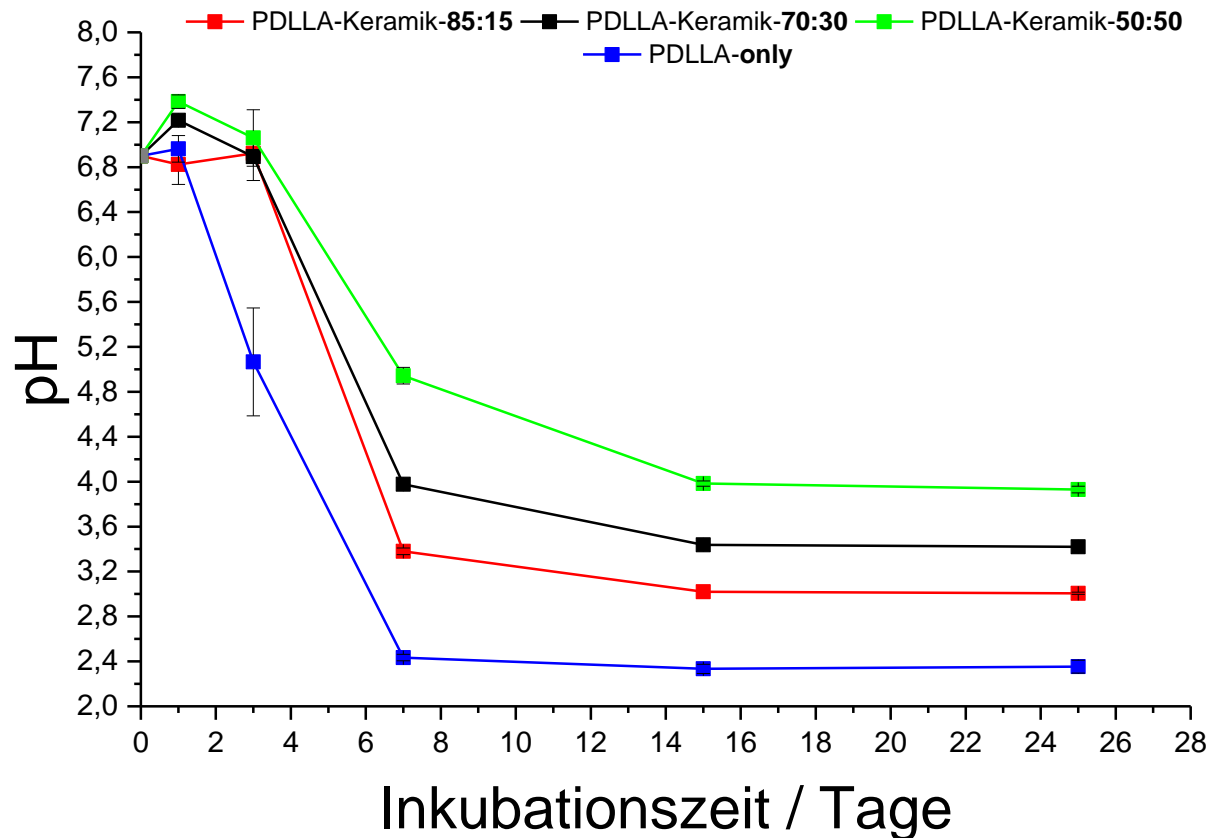
Die Durchführung der beschleunigten Degradation bei 70 °C erfolgte mit den in Kapitel 4.5.1 hergestellten Presslingen aus den Mikrokompositpulvern (PLLA, PDLLA und PLDLLA und anorganische Komponenten). Zur Inkubation der zylinderförmigen Presslinge ( $n=3$ ) werden diese in bidestilliertem Wasser für 1, 3, 7, 15 und 25 Tage eingelegt. Zu jedem Zeitpunkt wird dann der pH-Wert des Überstandes gemessen. Abbildung 79 bis Abbildung 82 zeigen die gemessenen pH-Werte der Überstände in Abhängigkeit von der Inkubationsdauer der Presslinge. Zu sagen ist, dass die Ergebnisse der beschleunigten Degradation nicht quantitativ auf die Langzeitdegradation bei 37 °C (*in-vivo*-Simulation) übertragbar sind. Faktoren wie Glasübergangstemperaturen der Polymere, Beeinflussung der Diffusion durch erhöhte Molekülbewegung oder Überschreitung von Schmelzpunkten beeinflussen die Degradation maßgeblich, sodass der Vergleich zwischen der beschleunigten Degradation und der Langzeitdegradation rein qualitativ ist.

## 5. Ergebnisse und Diskussion



**Abbildung 79:** Beschleunigte Degradation (70 °C; 1, 3, 7, 15 und 25 Tage) von heiß-gepressten zylinderförmigen Presslingen ( $n=3$ ) aus PLLA-Keramik-Mikrokompositpulver in bidestilliertem Wasser.

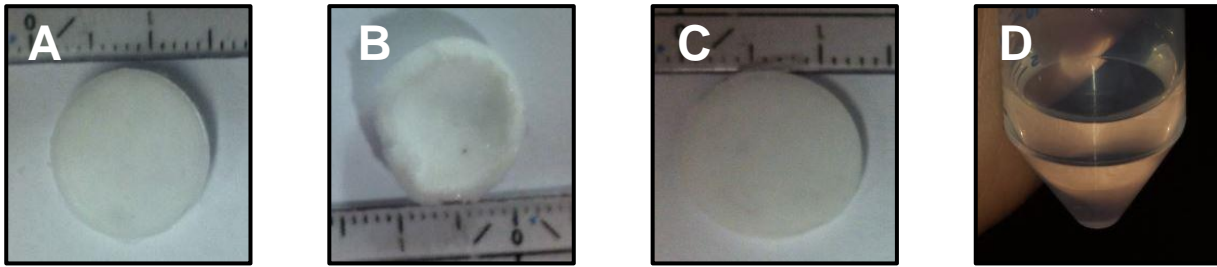
Aus den Auftragungen (Abbildung 79) der gemessenen pH-Werte nach den verschiedenen Degradationszeiträumen wird ersichtlich, dass der pH-Wert ohne Zusatz von nanopartikulärem Calcit infolge der Degradation des PLLA bis auf  $3,5 \pm 0,1$  absinkt. Durch den Zusatz von 50 Gew.-% keramischer Nanopartikel, wobei jeweils 25 Gew.-% dem nano-HAP und dem nano-Calcit zuzuordnen sind, kann ein ausreichender Puffereffekt beobachtet werden. Dieser lag nach 25 Tagen im physiologischen Bereich bei  $6,7 \pm 0,6$ . Schiller *et al.* konnten zeigen, dass die Pufferwirkung im physiologischen Bereich ausschließlich dem Calcit zuzuordnen ist.<sup>[6]</sup> Abbildung 80 zeigt die Auswertung der pH-Werte für die PDLLA-Komposite.



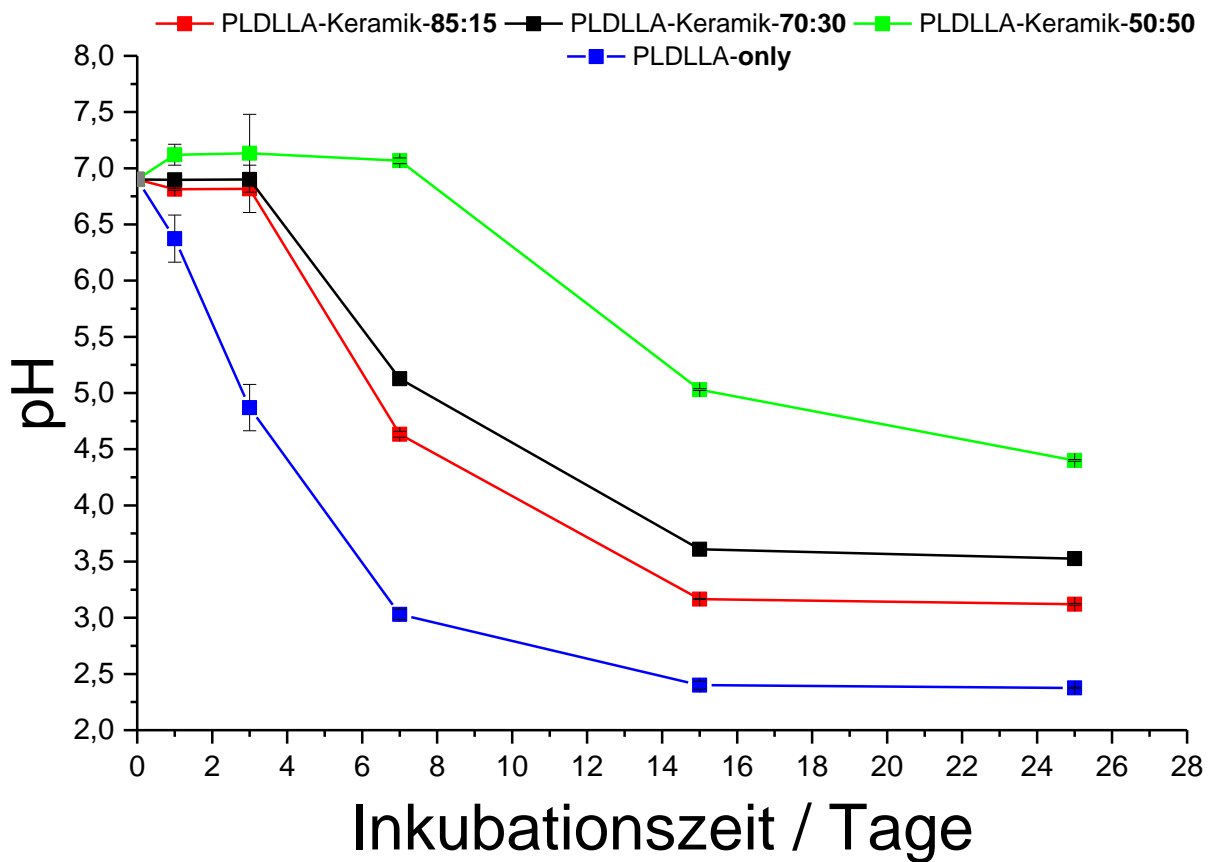
**Abbildung 80:** Beschleunigte Degradation (70 °C; 1, 3, 7, 15 und 25 Tage) von heiß-gepressten, zylinderförmigen Presslingen ( $n=3$ ) aus PDLLA-Keramik-Mikrokomposit-partikeln in bidestilliertem Wasser.

Auch die Auswertung der beschleunigten Degradation der PDLLA-Mikrokomposite zeigt, dass der pH-Wert ohne Zusatz von nanopartikulärem Calcit infolge der Degradation auf bis zu  $2,4 \pm 0,1$  absinkt (Abbildung 80). Es zeigt sich deutlich, dass mit zunehmendem Calcit-Gehalt die sauren Abbauprodukte der Hydrolyse deutlich stärker abgepuffert werden konnten. Abbildung 81 zeigt Presslinge aus PDLLA-Mikropartikeln vor und nach (1 Tag und 25 Tage) der Inkubation in bidestillierten Wasser. Es ist sehr deutlich zu sehen, dass der Pressling schon nach einem Tag Inkubation stark gequollen und am Tag 25 komplett gelöst ist (Abbildung 81D).<sup>[83]</sup>

## 5. Ergebnisse und Diskussion



**Abbildung 81:** Presslinge aus PDLLA-only-Mikropartikeln (A) **Tag 1** vorher (B) **Tag 1** nachher (starke Quellung), (C) **Tag 25** vorher (D) **Tag 25** nachher (völlig aufgelöster Pressling).






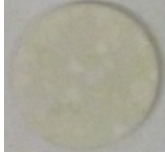






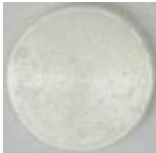

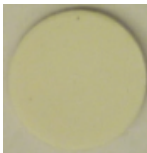


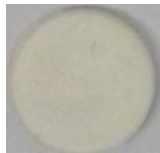

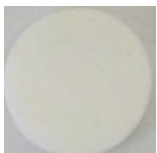


**Abbildung 82:** Beschleunigte Degradation (70 °C; 1, 3, 7, 15 und 25 Tage) von heißgepressten zylinderförmigen Presslingen ( $n=3$ ) aus PLDLLA-Keramik-Mikrokompositpulver in bidestilliertem Wasser.

Die Messungen der pH-Werte haben ergeben (Abbildung 82), dass ohne Zusatz von nanopartikulärem Calcit der pH-Wert infolge der Degradation des PLDLLA auf bis zu 2,4 absinkt. Hier zeigt sich ebenfalls, dass mit zunehmendem Calcit-Gehalt die sauren Abbauprodukte der Hydrolyse deutlich stärker abgepuffert werden können.

### 5.5.2 Langzeitdegradation (37 °C) von zylinderförmigen Presslingen

Da bisher davon ausgegangen wird, dass der enzymatische Abbau von Polyestern vernachlässigbar ist und die Degradation vorwiegend autokatalytisch verläuft<sup>[189]</sup>, lassen sich die Degradationsexperimente *in-vitro* gut auf das Verhalten *in-vivo* übertragen.<sup>[190, 191]</sup> Die Durchführung der Langzeitdegradation bei 37 °C erfolgt mit den in Kapitel 4.3 hergestellten Presslingen (PLLA, PCL, PLLCL und PLLGA). Zur Inkubation der zylinderförmigen Presslinge ( $n=7$ ) wurden diese in *Sörensen*-Puffer (pH 7,4; 0,05 Gew.-% NaN<sub>3</sub>) für 6, 12, 24 und 32 Wochen eingelegt und vorher gewogen. Die Verwendung des Puffers simuliert die physiologischen pH-Bedingungen *in-vivo*. In Tabelle 27 und Tabelle 28 werden die Presslinge aus PLLA- und PCL-Keramik-Mikrokompositpartikeln sowie aus PLLA- und PCL-only-Mikropartikeln vor und nach der Inkubation in *Sörensen*-Puffer abgebildet. Mit diesen Experimenten soll die Auswirkung der Degradation auf die inkubierten Presslinge untersucht werden. Dabei werden diese nach der Inkubation hinsichtlich Oberflächenveränderungen, pH-Veränderungen im Überstand, Massenverlust, Wasseraufnahme und Ca-Gehalt im Überstand untersucht. Von jeder der genannten Zusammensetzungen werden für jeden Zeitpunkt sieben Presslinge erstellt und inkubiert. Der Übersicht halber wird hier jedoch nur ein Pressling jeder Zusammensetzung abgebildet.



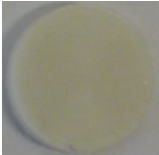

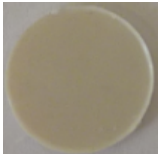















**Tabelle 27:** Darstellung der Bilder vor und nach der Degradation.

<div> <div></div> 1 cm </div>	Woche 6		Woche 12	
	vorher	nachher	vorher	nachher
PLLA-Keramik-70:30				
PLLA-Keramik-50:50				
PLLA-only				
PCL-Keramik-50:50				
PCL-only				

Es zeigt sich, dass infolge der Inkubation nach 6 und 12 Wochen die Presslinge aus PLLA-Keramik-Mikrokompositpulver auf der Oberfläche Blasen aufweisen, was bei den Presslingen aus PLLA-only-Mikropulver nicht beobachtet wird. Durch den Einbau der Keramiken besitzt die Oberfläche eine verminderte Hydrophobizität, wodurch eine schnellere Wasseraufnahme resultiert. Diese Wasseraufnahme führt in den Presslingen zu lokalen Quellungen. Aufgrund dieser strukturellen Veränderungen resultiert eine verminderte mechanische Stabilität. Zwar zeigen alle Presslinge aus PCL-Keramik- und PCL-only-Mikropartikelpulver keine Blasenbildung, sind jedoch nach der Inkubation sehr instabil und lassen sich mit geringem Kraftaufwand zerreiben.

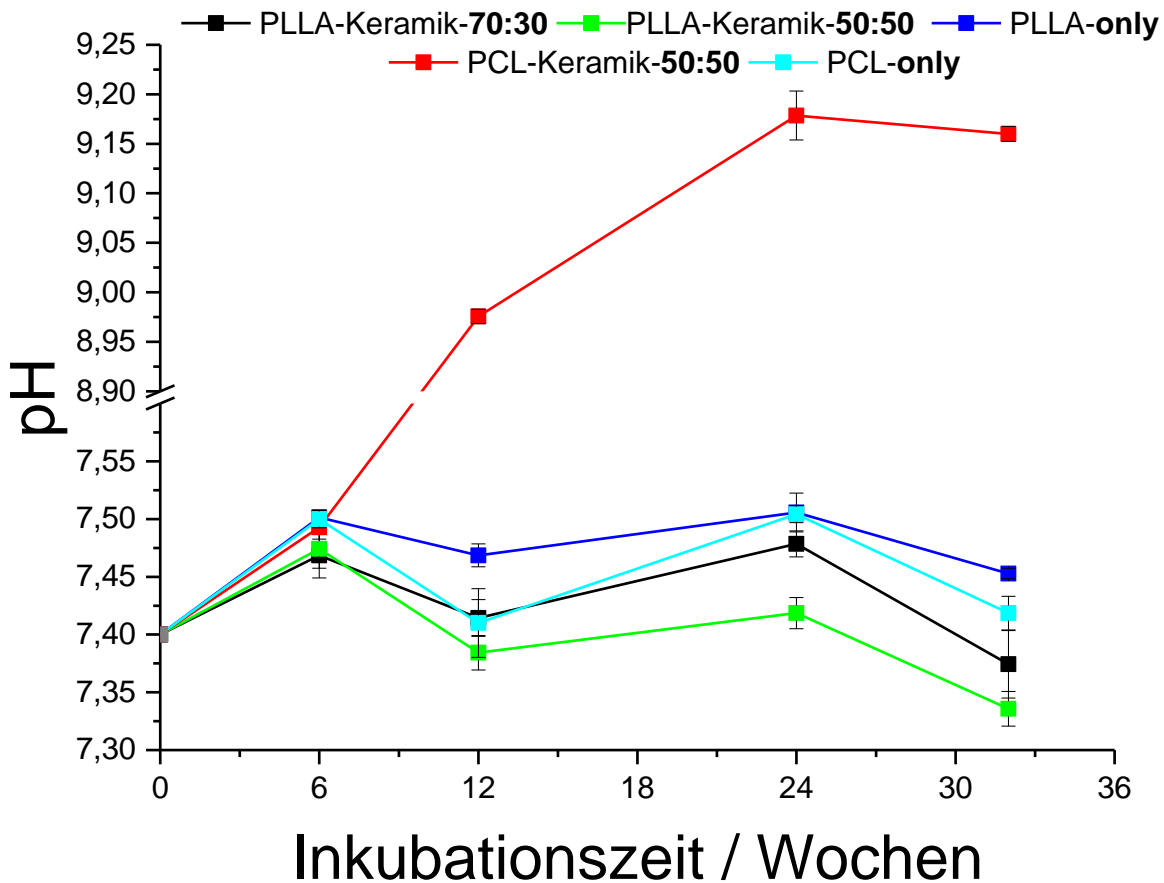
Dabei erscheinen diese sehr feucht, was mit einer sehr starken und schnellen Wasseraufnahme einhergeht (siehe Abbildung 96).

**Tabelle 28:** Darstellung der Bilder vor und nach der Degradation.

<div> <div></div> 1 cm </div>	Woche 24		Woche 32	
	vorher	nachher	vorher	nachher
PLLA-Keramik-70:30				
PLLA-Keramik-50:50				
PLLA-only				
PCL-Keramik-50:50				
PCL-only				

Auch nach 24 und 32 Wochen zeigt sich eine deutliche Schädigung der Oberfläche der PLLA-Keramik-Presslinge. Die Schädigung der Oberfläche in Folge der Quellung ist bei allen Zusammensetzungen der PLLA-Keramik-Kompositpartikel zu beobachten. Jedoch kann keine Abhängigkeit für das Ausmaß der Schädigung in Bezug auf die unterschiedlich eingesetzten Massen an keramischen Nanopartikeln beobachtet werden.

## 5. Ergebnisse und Diskussion

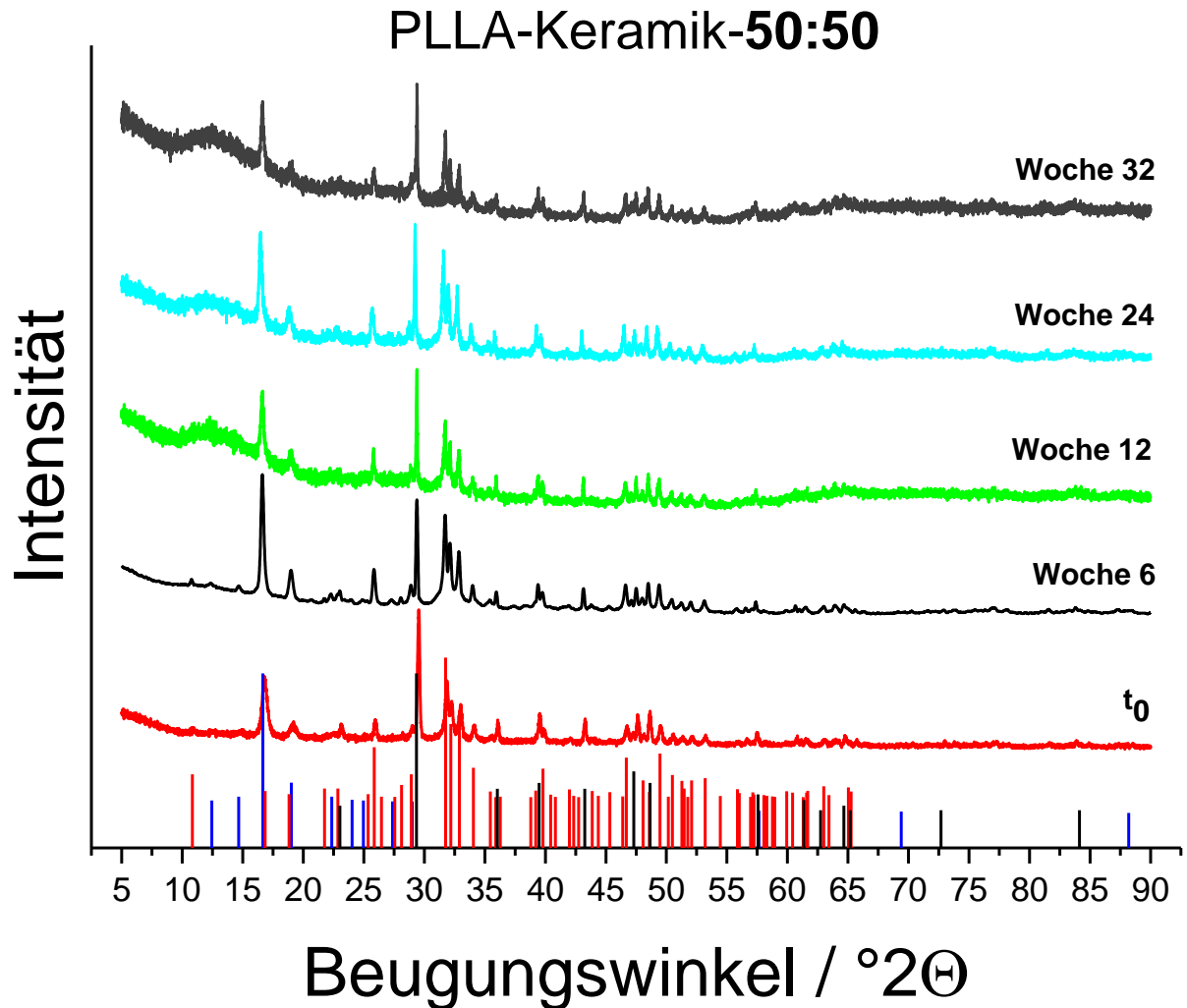


**Abbildung 83:** Langzeitdegradation (37 °C; 6, 12, 24 und 32 Wochen) von heißgepressten, zylinderförmigen Presslingen ( $n=7$ ) aus PLLA- und PCL-Mikrokompositpulver in Sörensen-Puffer (pH 7,4; 0,05 Gew.-%  $\text{NaN}_3$ ).

Abbildung 83 zeigt die Entwicklung des pH-Werts in Abhängigkeit von der Inkubationszeit. Es ist deutlich zu erkennen, dass keine pH-Veränderung des Überstandes mit Ausnahme der Presslinge aus PCL-Keramik-Mikrokompositpulver auftritt. Lei *et al.* zeigten, dass die Degradation von PCL-Tricalciumphosphat-Gerüsten zum Knochenersatz keine Absenkung des pH-Wertes in *simulated body fluid* hervorriefen.<sup>[192]</sup> Da keine sauren Abbauprodukte der PCL-Degradation abgepuffert werden müssen, führt die Lösung des basischen Calciumcarbonats zu einer pH-Wert-Erhöhung. Degradationsexperimente mit reinen Formkörpern aus PCL führten in der Literatur ebenfalls zu keiner Änderung des pH-Wertes.<sup>[193]</sup> Als Kontrollversuch wird das in den Synthesen verwendete Calciumcarbonat in Wasser gegeben, worauf sich nach 5 min ein pH-Wert von 9,5 einstellt. Da bei der Hydrolyse des Polylactids Milchsäure als Endprodukt entsteht, puffert vorhandenes Calcit die Protonen ab.

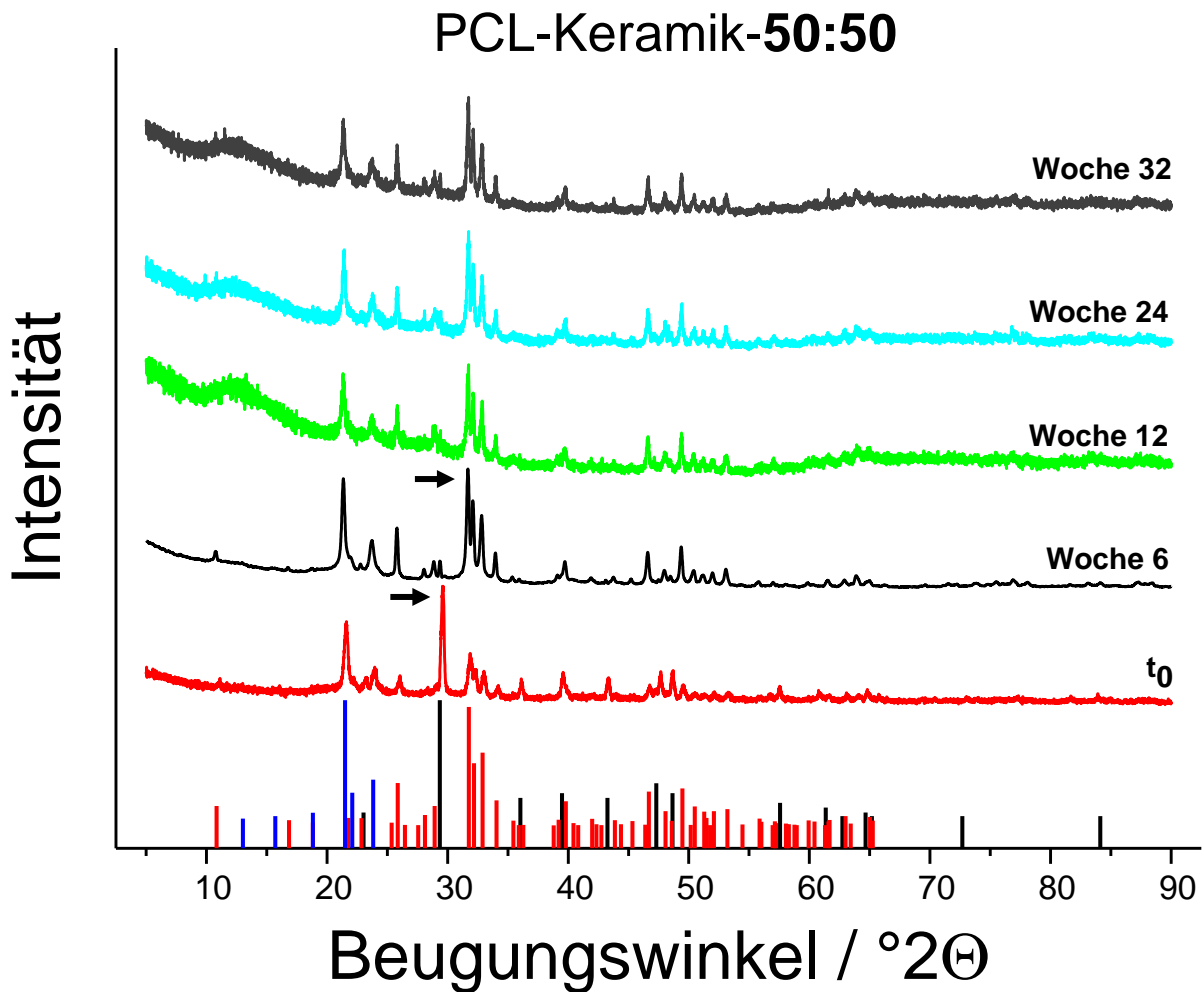


Des Weiteren werden Pulverdiffraktogramme der Presslinge nach der Inkubation gemessen. Abbildung 84 zeigt die Pulverdiffraktogramme der Presslinge aus PLLA-Keramik-Mikrokompositpulvern mit 50 Gew.-% Keramik.



**Abbildung 84:** Pulverdiffraktogramme der inkubierten Presslinge aus PLLA-Mikrokompositpartikel, Referenzsignale: PLLA (blau); Hydroxylapatit (rot), Calcit (schwarz).

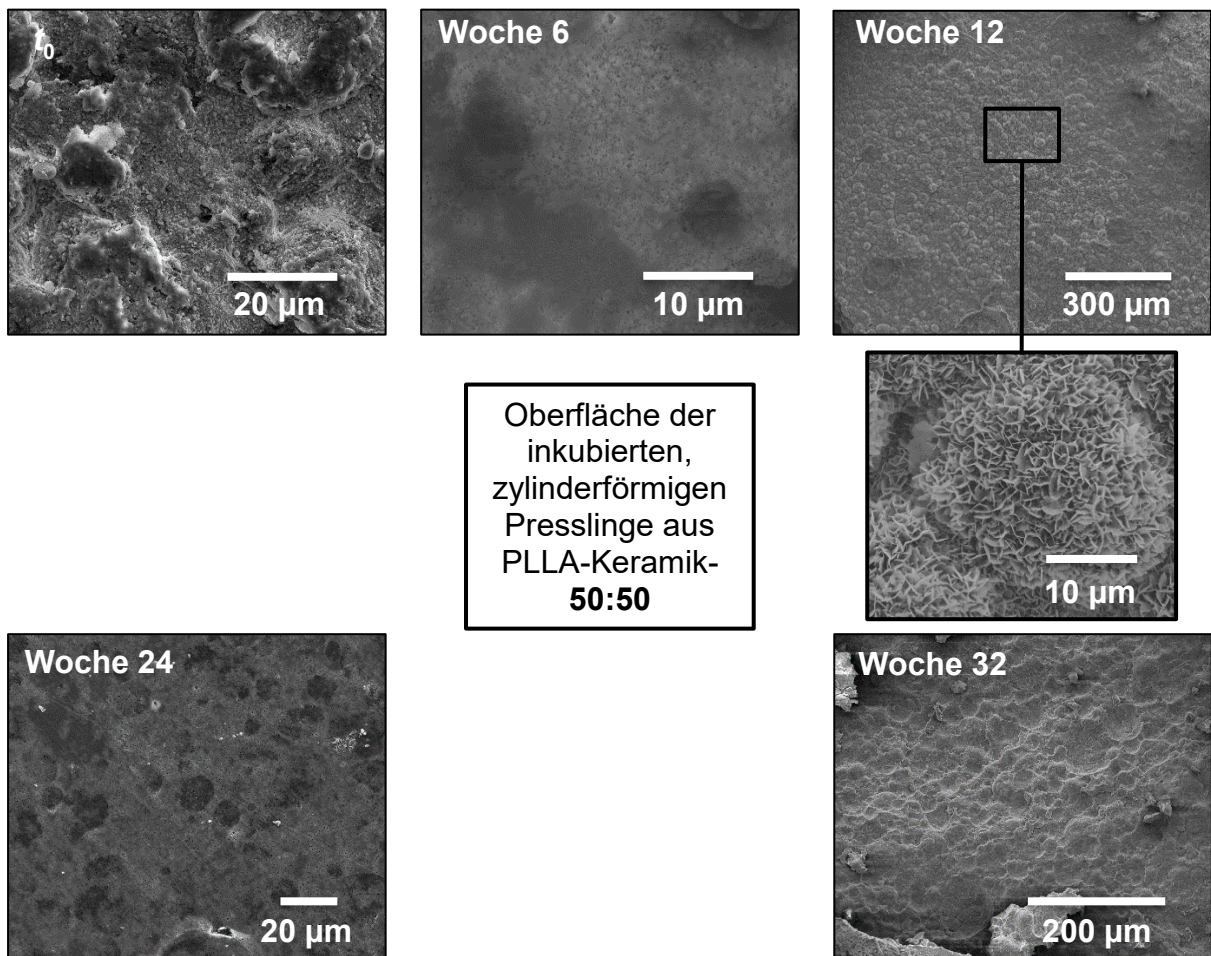
Es zeigt sich, dass in Folge der Inkubation keine Phasenumwandlungen des PLLA und der Hydroxylapatit- und Calcit-Nanopartikel aufgetreten sind. Da bei der Zusammensetzung mit 30 Gew.-% Keramik und für Presslinge aus reinen PLLA- und PCL-Mikropartikeln ebenfalls identische Reflexe auftreten, wird auf die Darstellung verzichtet. Jedoch sind Veränderungen in den gemessenen Pulverdiffraktogrammen (Abbildung 85) von inkubierten Presslingen mit der Zusammensetzung PCL-Keramik-50:50 zu erkennen.



**Abbildung 85:** Pulverdiffraktogramme der inkubierten Presslinge aus PCL-Mikrokompositpartikel, Referenzsignale: PCL (blau); Hydroxylapatit (rot), Calcit (schwarz).

Markiert ist der Hauptreflex des Calcits (Zeitpunkt  $t_0$ ), welcher vor der Inkubation stark ausgeprägt ist. Es zeigt sich jedoch, dass im Laufe der Inkubation die Intensität dieses Reflexes deutlich abnimmt. *Schiller et al.* konnten diese Abnahme ebenfalls in Untersuchungen beobachten.<sup>[6]</sup> Dies zeigt, dass das basische Calcit zum großen Teil aus den Presslingen herausgelöst wird, was die Erhöhung des pH-Wertes erklärt. Außerdem erkennt man die Erhöhung der Intensität von Hydroxylapatit-Reflexen (markiert als Beispiel in Woche 6). Diese Erhöhung resultiert aus der Bildung von neuen Calciumphosphat-Phasen durch die vorhandenen Calcium- und Phosphat-Ionen.

Die Oberfläche der inkubierten Presslinge, in Abhängigkeit der Inkubationsdauer, wird in Abbildung 86 bis Abbildung 90 dargestellt und zeigt Veränderungen in der Oberflächenstruktur.

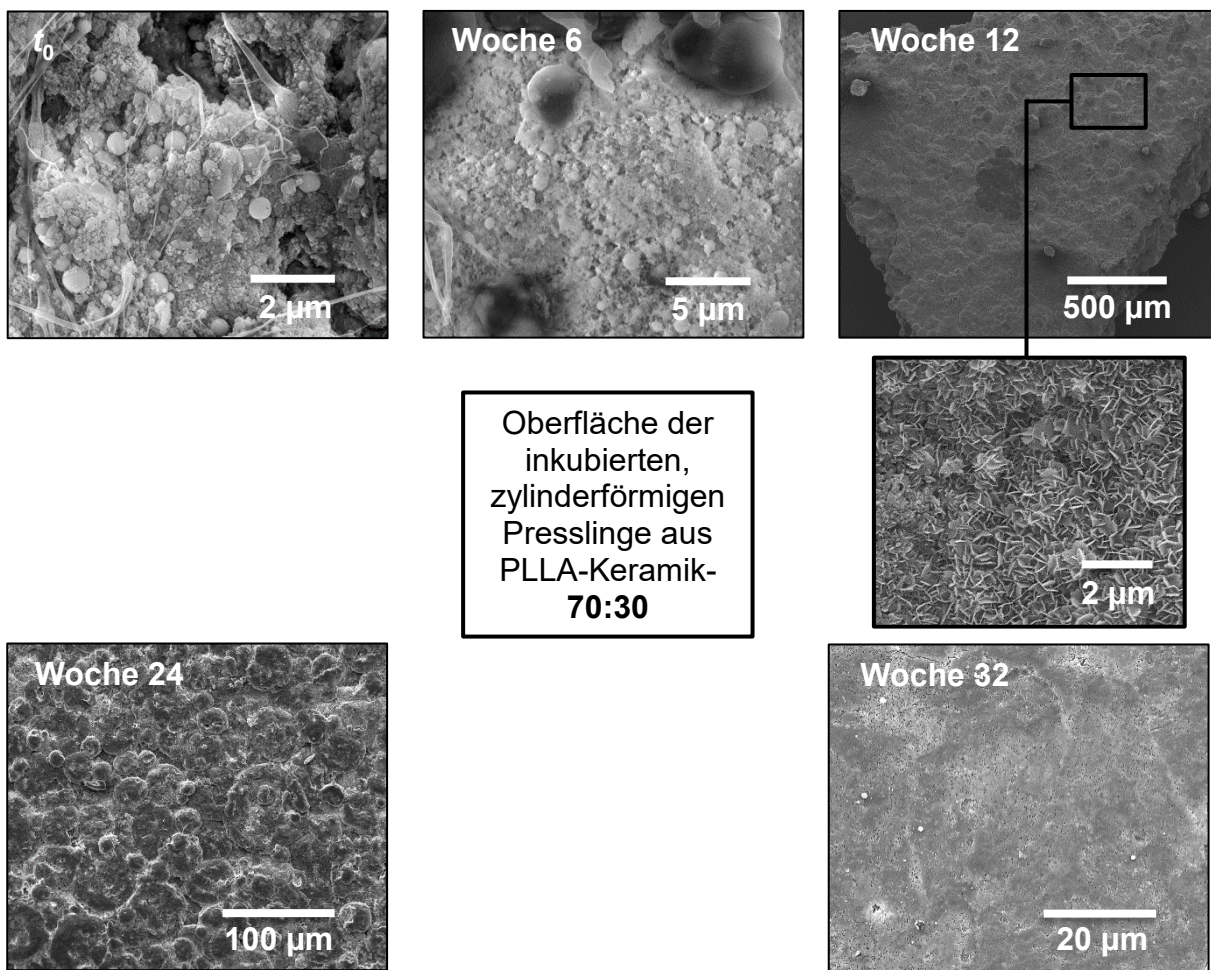


**Abbildung 86:** REM-Aufnahmen der Oberfläche von inkubierten Presslingen in Sörensen-Puffer (pH 7,4; 0,05 Gew.-%  $\text{NaN}_3$ ) aus PLLA-Keramik-50:50 Mikrokompositpulver zum Zeitpunkt  $t_0$  und nach 6, 12, 24 und 32 Wochen.

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen (Abbildung 86) zeigen die vollständige Beladung der Oberfläche mit Keramiken vor der Inkubation (Zeitpunkt  $t_0$ ). Zu erkennen ist die Abnahme der Beladung mit Keramiken mit zunehmender Inkubationsdauer. Die Oberfläche der Presslinge aus PLLA-Keramik-Mikrokompositpulvern mit 30 Gew.-% Keramik zeigt zu keinem Zeitpunkt Risse oder sonstige starke Beschädigungen. Aufgrund der Anwesenheit verschiedener Phosphatsalze wie Kaliumdihydrogenphosphat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) sowie des aus dem Pressling herausgelösten Hydroxylapatits ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) und Calcits ( $\text{CaCO}_3$ ), haben sich auf der Oberfläche der Presslinge plättchenförmige Kristalle abgeschieden. Der vergrößerte Ausschnitt in Abbildung 86 zeigt diese plättchenförmigen Strukturen. In der Literatur werden diesen plättchenförmigen Kristallen zwei Calciumphosphatphasen zugeordnet.

## 5. Ergebnisse und Diskussion

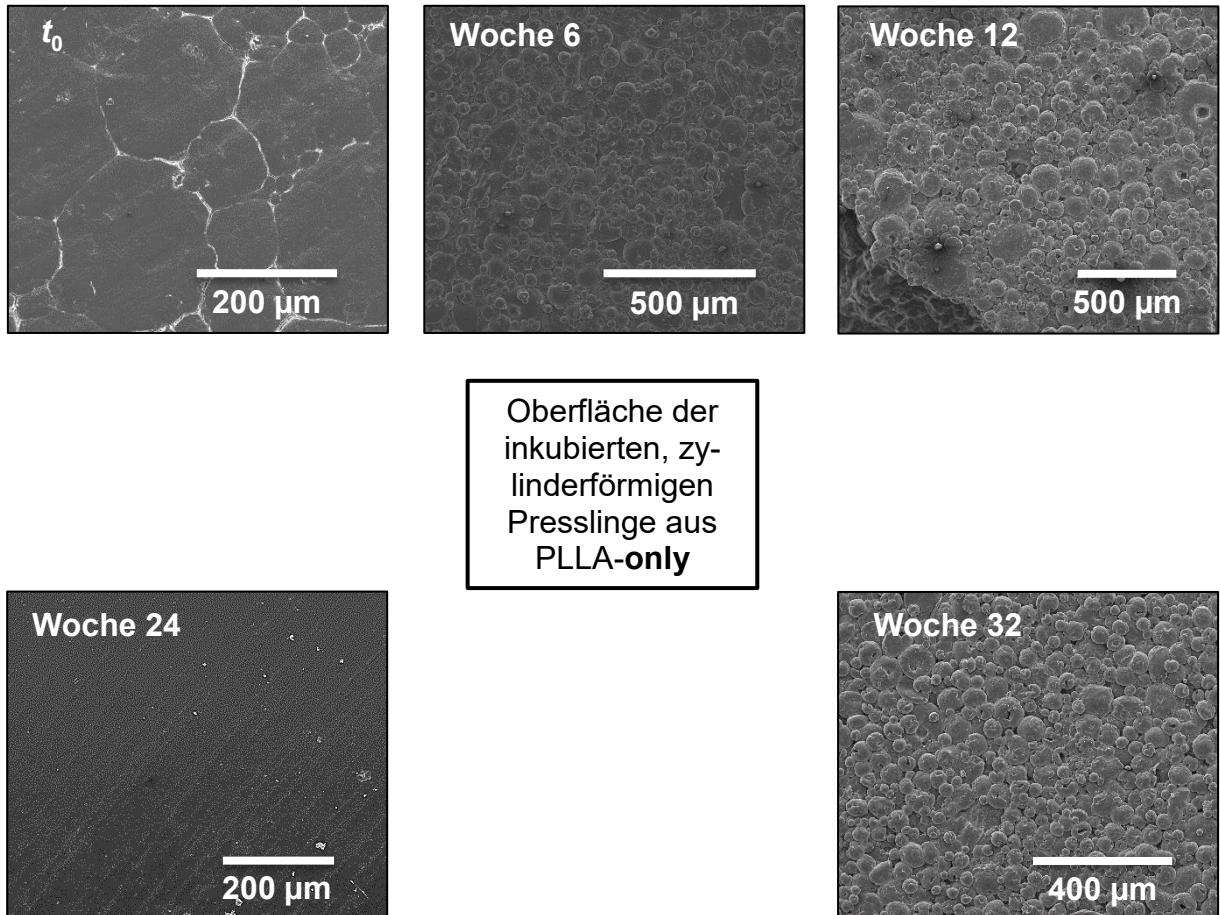
Zum einen das Octacalciumphosphat (OCP,  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ), und zum anderen der Hydroxylapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ).<sup>[194-196]</sup> Des Weiteren wäre es möglich, dass sich amorphes Calciumphosphat (ACP) gebildet hat. Dies könnte durch den amorphen Anteil (breiter Halo) im Röntgenbeugungsdiagramm erklärt werden (siehe Abbildung 84), welcher im Laufe der Inkubation entsteht.<sup>[197]</sup> Aufgrund der sehr ähnlichen Kristallinität des OCP und HAP ist es nur schwer möglich, diese beiden Phasen über Pulverdiffraktogramme zu identifizieren.<sup>[198]</sup> Daher zeigt auch das Diffraktogramm (Abbildung 84) der PLLA-Keramik-50:50-Presslinge keine Veränderung der Hydroxylapatit-Hauptreflexe.



**Abbildung 87:** REM-Aufnahmen der Oberfläche von inkubierten Presslingen in Sörensen-Puffer (pH 7,4; 0,05 Gew.-%  $\text{NaN}_3$ ) aus PLLA-Keramik-70:30-Mikrokompositpulver zum Zeitpunkt  $t_0$  und nach 6, 12, 24 und 32 Wochen.



Auch die Aufnahmen (Abbildung 87) der Presslinge aus PLLA-Keramik-Mikrokompositpulver mit 30 Gew.-% Keramik zeigen zu Beginn die Beladung der Oberfläche mit Keramiken, welche im Laufe der Zeit abnimmt. Auch hier erkennt man die ausgefallenen plättchenförmigen Kristalle auf der Oberfläche der Presslinge.

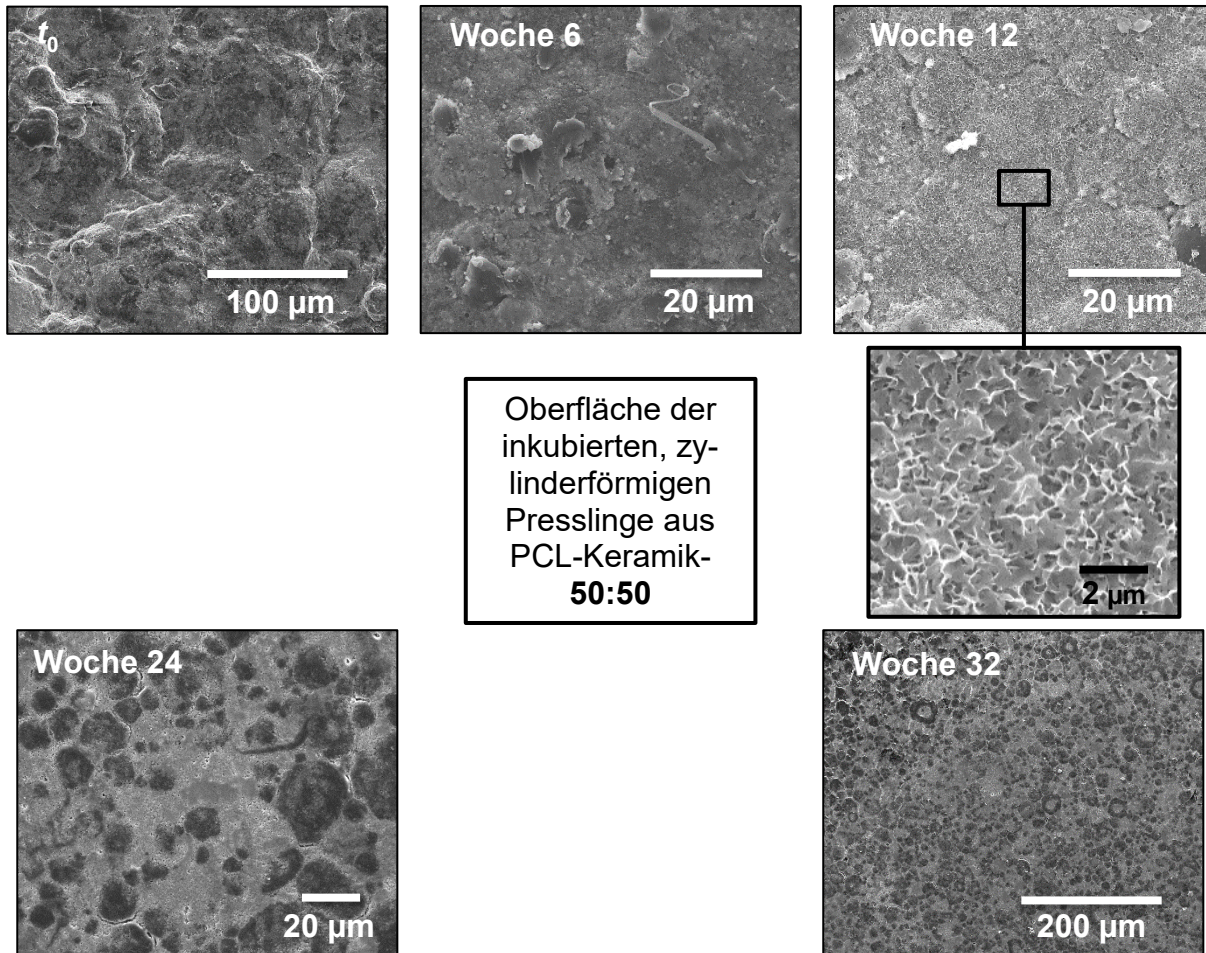


**Abbildung 88:** REM-Aufnahmen der Oberfläche von inkubierten Presslingen in Sörensen-Puffer (pH 7,4; 0,05 Gew.-%  $\text{NaN}_3$ ) aus PLLA-only-Mikropulver zum Zeitpunkt  $t_0$  und nach 6, 12, 24 und 32 Wochen.

Zum Zeitpunkt  $t_0$  und nach Woche 24 erkennt man die sehr gut miteinander verschmolzenen PLLA-only-Mikropartikel (Abbildung 88). Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen der Presslinge für die Wochen 6, 12 und 32 zeigen das nicht vollständige Verschmelzen der Partikel. Zwar werden alle Presslinge (siehe Tabelle 9) einem zweistufigen Heißpressprozess mit identischen Parametern unterzogen, weisen jedoch in einigen Fällen unterschiedliche zusammengeschmolzene Strukturen auf. Es könnte sein, dass beim Befüllen der Pressform zu viel Luft miteingeschlossen worden ist, was eine schlechte Wärmeleitfähigkeit innerhalb des Pulverbettes zur Folge haben könnte und somit die Verschmelzung während des Heißpressprozesses in manchen Fällen

## 5. Ergebnisse und Diskussion

nicht erfolgreich verläuft. Die lediglich partielle Verschmelzung der Mikropartikel untereinander ist nur bei den Zusammensetzungen der reinen Polymer-only-Mikropulver zu beobachten.

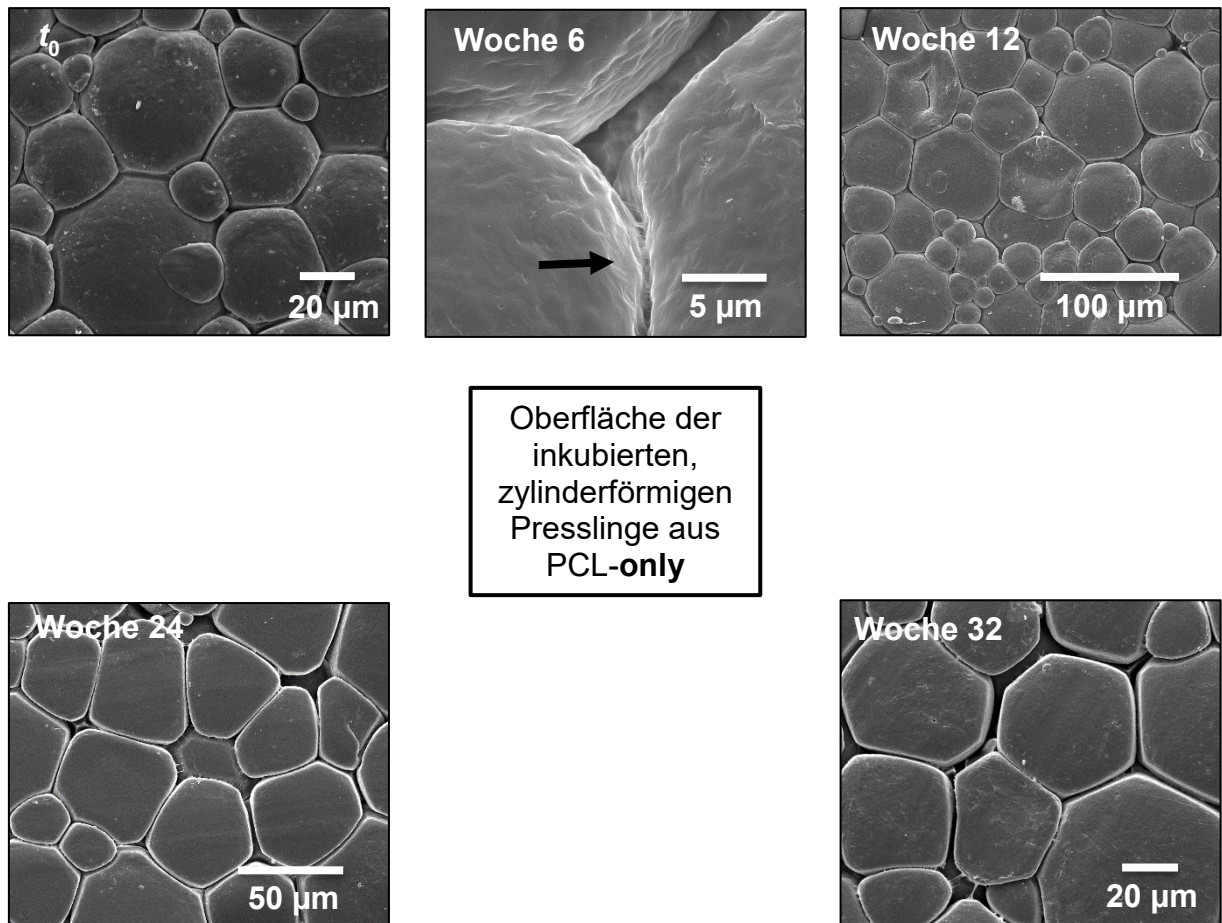


**Abbildung 89:** REM-Aufnahmen der Oberfläche von inkubierten Presslingen in Sörensen-Puffer (pH 7,4; 0,05 Gew.-%  $\text{NaN}_3$ ) aus PCL-Keramik-50:50 Mikrokompositpulver zum Zeitpunkt  $t_0$  und nach 6, 12, 24 und 32 Wochen.

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen (Abbildung 89) der inkubierten Presslinge aus PCL-Keramik-50:50-Mikrokompositpulver zeigen, dass zu Beginn die Oberfläche mit nanopartikulären Keramikpartikeln beladen ist. Im Laufe der Zeit zeigen sich dunkle Verfärbungen, beispielsweise bei Woche 24 zu erkennen, was auf das Herauslösen der Calcit-Nanopartikel hindeutet. Auch bei diesen Zusammensetzungen bilden sich auf der Oberfläche plättchenförmige Strukturen aus. Wie aus Abbildung 83 hervorgeht, zeigt der Überstand der inkubierten PCL-Keramik-50:50-Presslinge eine Erhöhung des pH-Wertes auf ca. 9,2. Diese pH-Wert-Erhöhung ist auf das aus den Presslingen herausgelöste basische Calciumcarbonat zurückzuführen.



Aufgrund des erhöhten pH-Wertes und der physiologischen Temperatur von 37 °C ist die Konversion bzw. Bildung von amorphen Calciumphosphat zu Hydroxylapatit begünstigt.<sup>[199-201]</sup> Die primäre Bildung des amorphen Calciumphosphats könnte durch die im *Sörensen*-Puffer gelösten Phosphatsalze,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  und  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , sowie die gelösten Calcium-Ionen des aus den Presslingen herausgelösten Calciumcarbonats erfolgen.









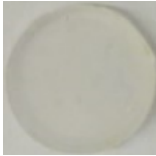
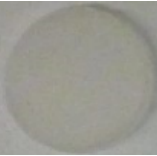








**Abbildung 90:** REM-Aufnahmen der Oberfläche von inkubierten Presslingen in *Sörensen*-Puffer (pH 7,4; 0,05 Gew.-%  $\text{NaN}_3$ ) aus PCL-only Mikropulver zum Zeitpunkt  $t_0$  und nach 6, 12, 24 und 32 Wochen.

Anhand der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen (Abbildung 90) der Oberflächen der Presslinge aus reinen PCL-Mikropartikeln zeigt sich, dass die Oberflächen der Partikel partiell zusammengeschmolzen sind (siehe Woche 6). Aufgrund der lediglich partiellen Verschmelzung liegen Spalten und Zwischenräume zwischen den Partikeln vor, was zu einem leichteren Eindringen von Wasser führt, und somit in einer stark erhöhten Wasseraufnahme resultiert (Abbildung 96). Tabelle 29 und Tabelle 30 zeigen die Presslinge aus PLLCL- und PLLGA-Keramik-Mikrokompositpulver sowie aus

## 5. Ergebnisse und Diskussion

PLLCL- und PLLGA-only-Mikropulver vor und nach der Inkubation in *Sørensen*-Puffer, um Aussagen über Veränderungen bezüglich der Oberfläche und der Struktur zu treffen. Von jeder der genannten Zusammensetzungen werden für jeden Zeitpunkt drei Presslinge erstellt und inkubiert. Der Übersicht halber wird hier jedoch nur ein Pressling jeder Zusammensetzung abgebildet.


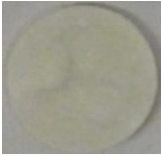

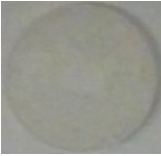



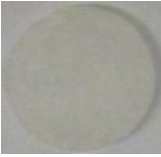
**Tabelle 29:** Darstellung der Bilder vor und nach der Degradation bei 37 °C.

<div> <div></div> 1 cm </div>	Woche 6		Woche 12	
	vorher	nachher	vorher	nachher
PLLCL-Keramik-50:50				
PLLCL-only				
PLLGA-Keramik-50:50				
PLLGA-only				



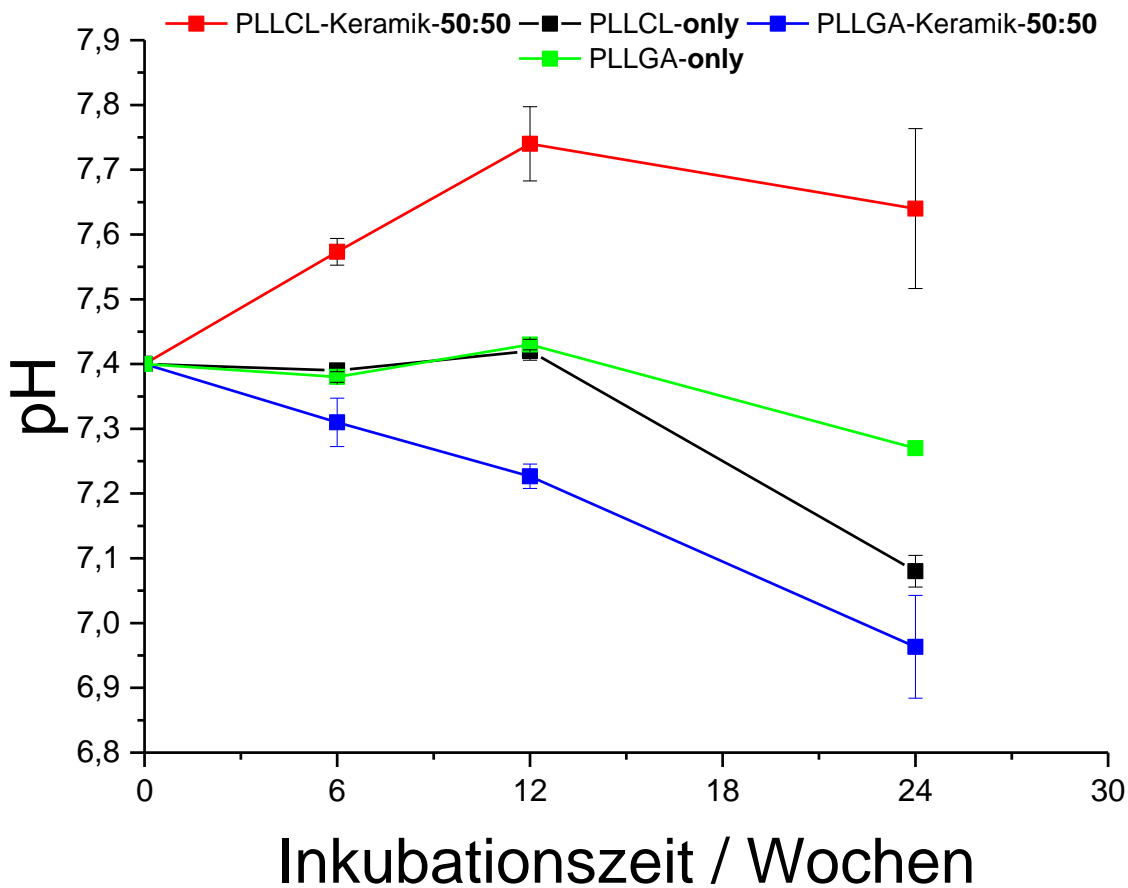
Es zeigt sich, dass die Presslinge aus PLLGA-Keramik-Mikrokompositpartikeln nach 6 und 12 Wochen auf der Oberfläche Blasen aufweisen, was bei den Presslingen aus PLLGA-Mikropartikeln nicht auftritt. Bei den Presslingen aus PLLCL-Keramik-Mikrokompositpulver, erkennt man erst ab Woche 12 eine leichte Blasenbildung.

**Tabelle 30:** Darstellung der Bilder vor und nach der Degradation bei 37 °C.

<div> <div></div> 1 cm </div>	Woche 24	
	vorher	nachher
PLLCL-Keramik-50:50		
PLLCL-only		
PLLGA-Keramik-50:50		
PLLGA-only		

Auch nach 24 Wochen zeigt sich eine deutliche Schädigung der Oberfläche der PLLGA-Keramik-Presslinge. In Abbildung 91 werden die pH-Werte der Überstände dieser Presslinge dargestellt.

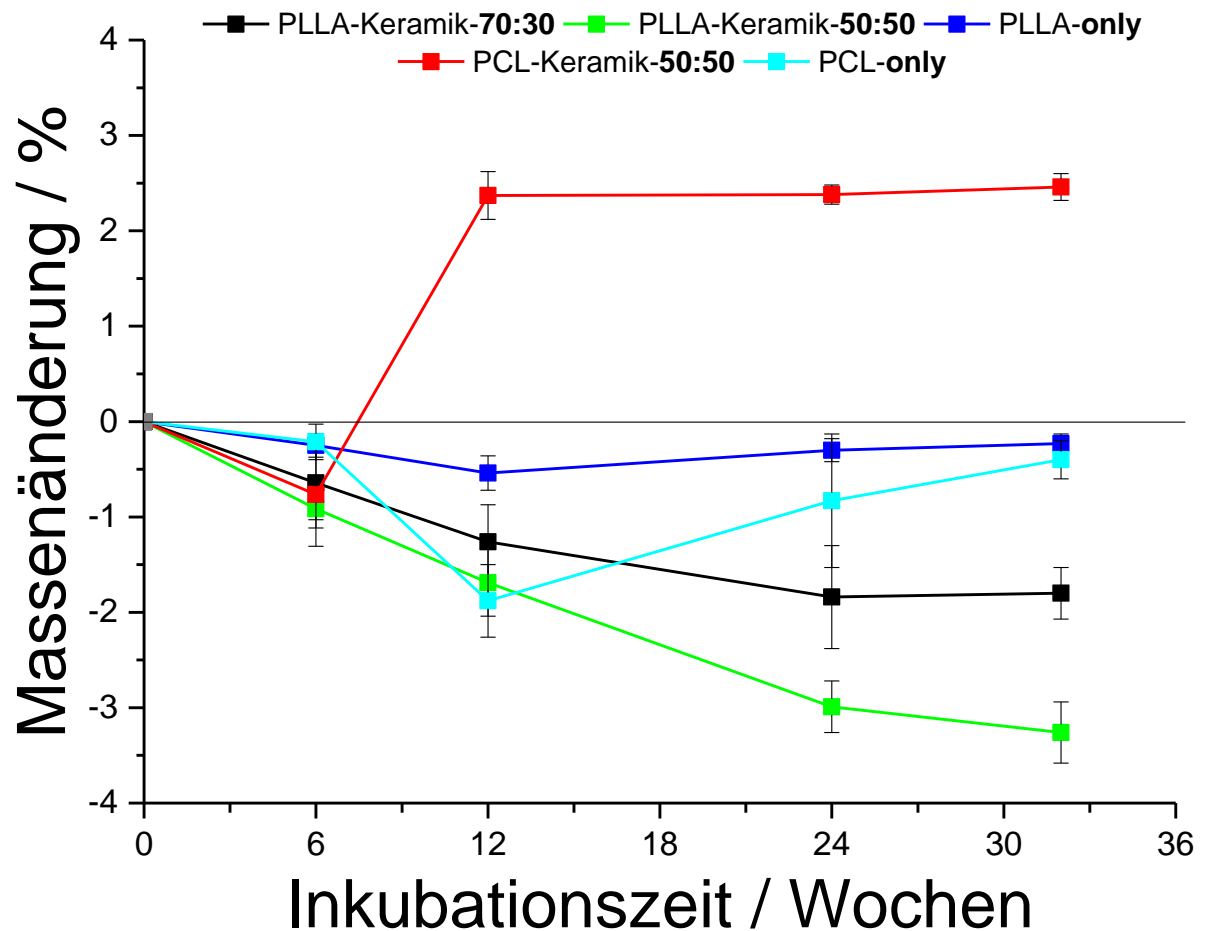
## 5. Ergebnisse und Diskussion



**Abbildung 91:** Langzeitdegradation (37 °C; 6, 12 und 24 Wochen) von heißgepressten, zylinderförmigen Presslingen ( $n=3$ ) aus PLLCL- und PLLGA-Mikrokompositpulver in Sörensen-Puffer (pH 7,4; 0,05 Gew.-%  $\text{NaN}_3$ ).

Es zeigt sich, dass der Überstand der beiden Presslinge aus PLLCL- und PLLGA-only-Mikropulver einen weniger starken Abfall des pH-Wertes zeigt, im Vergleich zu Presslingen aus PLLGA-Keramik-Mikrokompositpulver. Aufgrund der hydrophileren Oberfläche der PLLGA-Komposit-Presslinge wird das Eindringen von Wasser schneller verlaufen als bei den hydrophoberen PLLCL- und PLLGA-only-Presslingen. Dies führt in den PLLGA-Komposit-Presslingen zu einer lokalen pH-Wert-Erniedrigung, was die Hydrolyse der Polymerketten katalysiert.<sup>[62]</sup>

Nach der Entnahme der Presslinge aus dem Sörensen-Puffer werden diese vorsichtig mit einem Tuch abgetupft, dann gewogen, getrocknet und anschließend nochmals gewogen. Aus diesen Parametern und der Masse der Presslinge zum Zeitpunkt  $t_0$  kann die Wasseraufnahme und die Massenänderung bestimmt werden (siehe Gleichungen 12 und 13 im Kapitel 4.5.2).

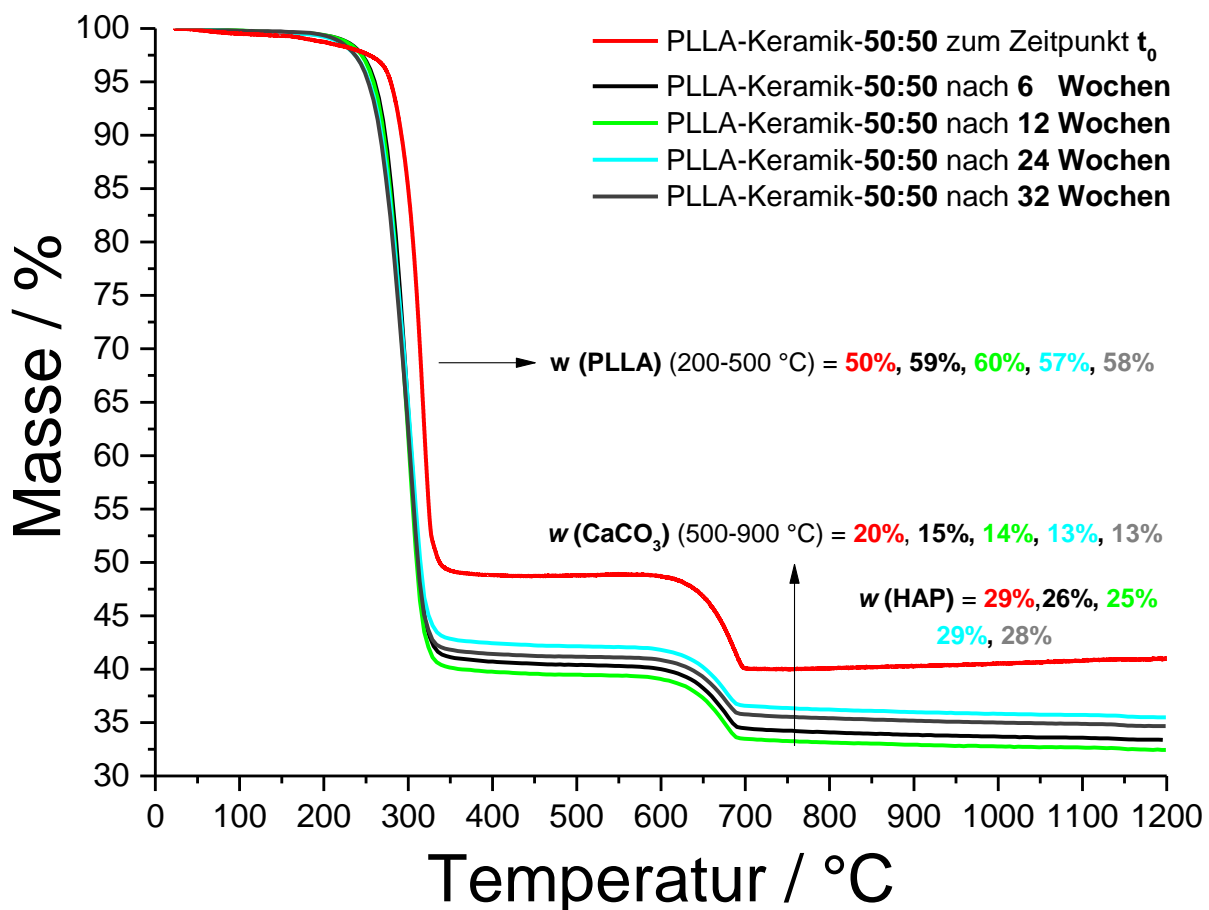


**Abbildung 92:** Massenänderung der inkubierten (Sörensen-Puffer, 37 °C; pH 7,4; 0,05 Gew.-%  $\text{NaN}_3$ ) und getrockneten Presslinge ( $n=7$ ). Die Werte ergeben sich aus der Massendifferenz des getrockneten Presslings nach der Inkubation zur Masse zum Zeitpunkt vor der Inkubation.

Aus Abbildung 92 geht hervor, dass alle Presslinge bis auf Presslinge aus PCL-Keramik-Mikrokompositpulver nach der Inkubation an Masse verloren haben. Die PLLA-only-Presslinge zeigen den kleinsten Masseverlust von ca. 0,2 %. Ab Woche 32 weisen die PCL-only-Presslinge ebenfalls einen Masseverlust von ca. 0,2 % auf, zeigen jedoch nach Woche 12 einen starken Masseverlust von ungefähr 2 %. Wie oben schon gezeigt, ergeben sich für die PCL-only-Mikropartikel aufgrund der lediglich partiellen Verschmelzung Spalten und Zwischenräume (Abbildung 90). Dies führt zu einem leichteren Eindringen von Wasser in die Presslinge und zu einem Herauslösen von nicht verschmolzenen Partikeln. In Abhängigkeit der eingesetzten Massenverhältnisse von 30 Gew.-% und 50 Gew.-% Keramik in den PLLA-Mikrokomposit-Presslingen erkennt man einen stetigen Masseverlust. Dieser lässt sich durch den Austritt der keramischen Nanopartikeln aus den Presslingen sowie vom Abtransport der durch

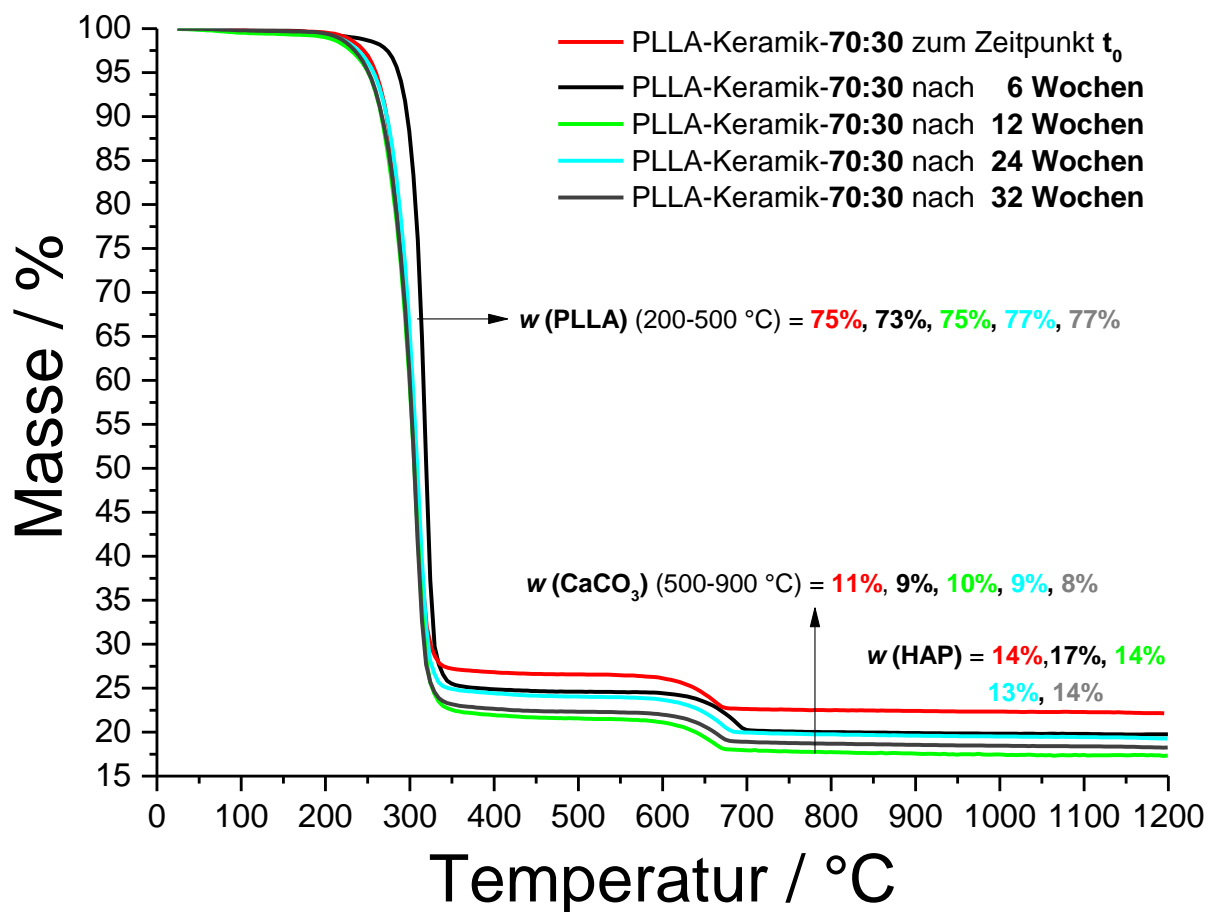
## 5. Ergebnisse und Diskussion

Hydrolyse entstandenen Degradationsprodukte erklären. Die Massenzunahme von ungefähr 2,5 % der Presslinge, bestehend aus PCL-Keramik-50:50-Mikrokompositpulver, lässt sich durch die Abscheidung verschiedener Calciumphosphat-Phasen auf der Oberfläche der Presslinge erklären. Diese Zunahme wird in den Thermogrammen der inkubierten PCL-Keramik-50:50-Presslinge deutlich (Abbildung 95). In den Abbildung 93 bis Abbildung 95 werden die Thermogramme der inkubierten Presslinge aus PLLA-Keramik-Mikrokompositpulver mit 30 Gew.-% und 50 Gew.-% Keramik und aus PCL-Keramik-Mikrokompositpulver mit 50 Gew.-% nach dem Trocknungsvorgang gezeigt. Auf die Darstellung der Thermogramme der getrockneten inkubierten Presslinge aus PLLA- und PCL-only wird aufgrund keiner signifikanten Massenunterschiede untereinander verzichtet.



**Abbildung 93:** Thermogravimetrische Aufnahmen ( $25\text{ mL min}^{-1}$ ;  $\text{O}_2$ -Atmosphäre,  $2\text{ K min}^{-1}$ ) der Presslinge aus PLLA-Keramik-50:50-Mikrokompositpartikeln nach der Inkubation in Sörensen-Puffer ( $37\text{ °C}$ ; pH 7,4; 0,05 Gew.-%  $\text{NaN}_3$ ).

Die Thermogramme der Presslinge aus PLLA-Keramik-50:50-Mikrokompositpartikeln zum Zeitpunkt  $t_0$  mit den Thermogrammen nach 6, 12, 24 und 32 Wochen Inkubation weisen eine starke Abnahme des Gehaltes an Calciumcarbonat in den Presslingen auf. Dies wird auch in der Massenabnahme dieser Presslinge deutlich (Abbildung 92). Ein Vergleich der einzelnen Werte erweist sich als schwierig, da es nicht möglich ist, die Synthese der Mikrokompositpulver so durchzuführen, dass immer exakt die gleichen Massenverhältnisse resultieren.

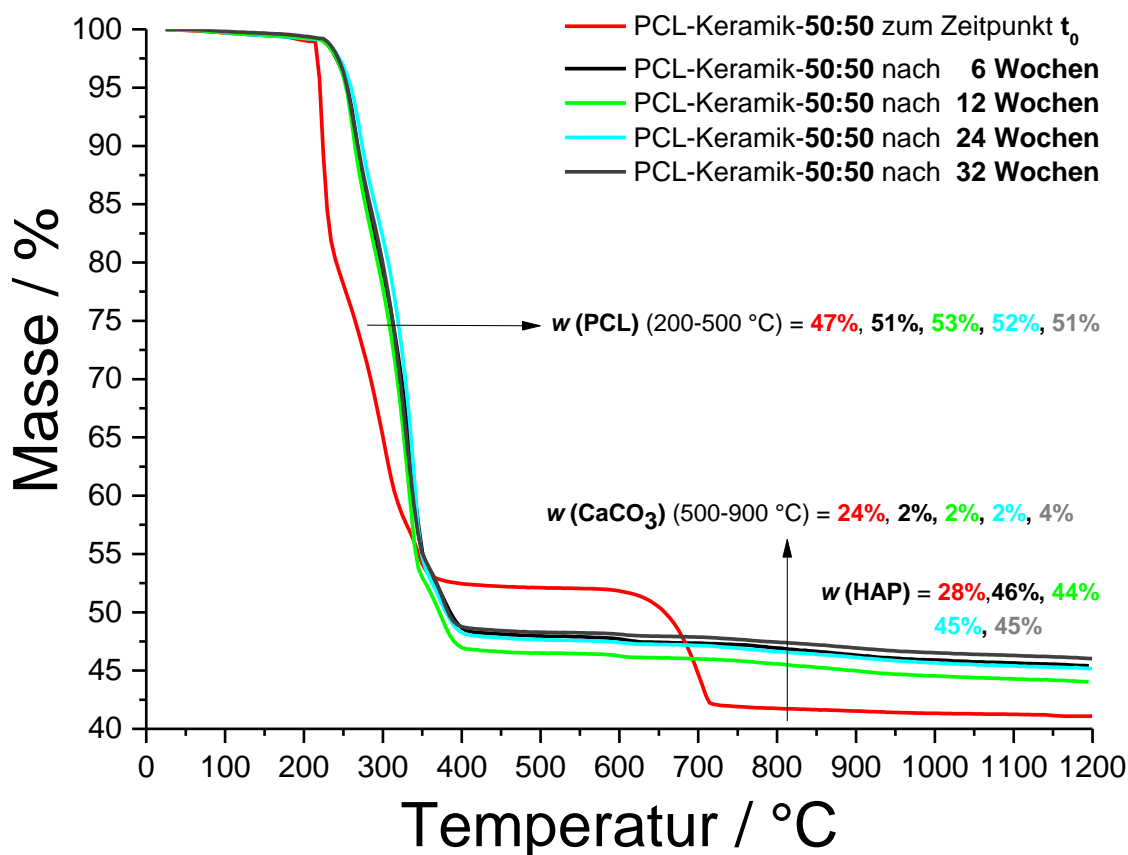


**Abbildung 94:** Thermogravimetrische Aufnahmen ( $25\text{ mL min}^{-1}$ ;  $\text{O}_2$ -Atmosphäre,  $2\text{ K min}^{-1}$ ) der Presslinge aus PLLA-Keramik-70:30-Mikrokompositpartikeln nach der Inkubation in Sörensen-Puffer ( $37\text{ °C}$ ; pH 7,4; 0,05 Gew.-%  $\text{NaN}_3$ ).

Ein Vergleich der Thermogramme nach 6, 12, 24 und 32 Wochen zum  $t_0$ -Thermogramm zeigen eine geringfügige Abnahme des Calcit-Gehalts (Abbildung 94). Jedoch hat sich aus dem Thermogramm der PCL-Keramik-Presslinge eine deutlich erkennbare Verminderung des Calcit-Gehaltes ergeben. Der über die Restmasse bestimmte keramische Anteil, der nach den thermogravimetrischen Messungen im Tiegel verbleibt, ist nach 6, 12, 24 und 32 Wochen stark erhöht. Dies spricht für die Bildung

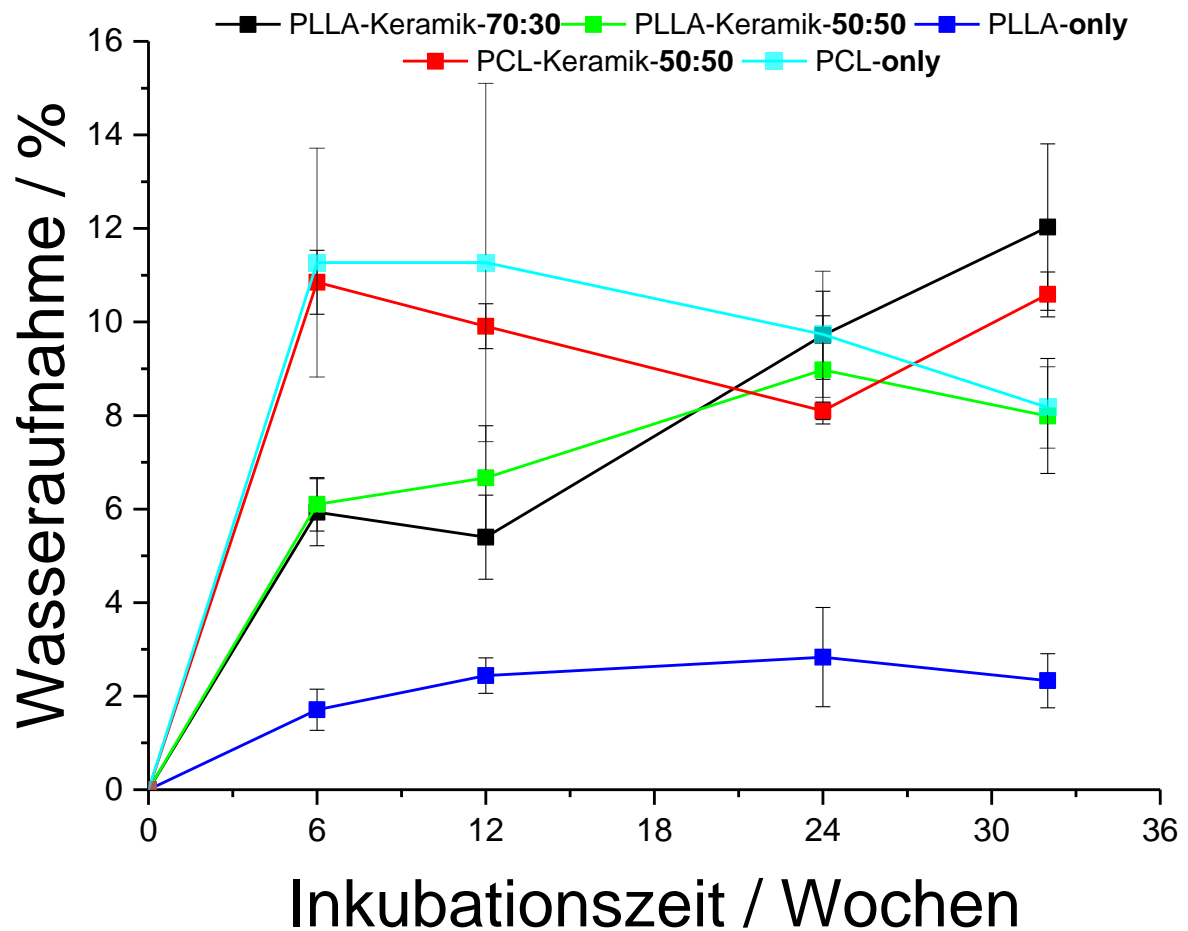
## 5. Ergebnisse und Diskussion

weiterer Calciumphosphat-Phasen, wodurch die Massenzunahme der inkubierten PCL-Keramik-50:50-Presslinge erklärt werden kann (Abbildung 92). Aufgrund des während der Inkubation erreichten basischen pH-Wertes von ungefähr 9,2 wäre es denkbar, dass Calcium-defizitärer Hydroxylapatit, amorphes Calciumphosphat sowie Carbonatapatit aus der wässrigen Lösung ausgefallen sind.<sup>[7, 46, 202, 203]</sup>



**Abbildung 95:** Thermogravimetrische Aufnahmen ( $25 \text{ mL min}^{-1}$ ;  $\text{O}_2$ -Atmosphäre,  $2 \text{ K min}^{-1}$ ) der Presslinge aus PCL-Keramik-50:50-Mikrokompositpulver nach der Inkubation in Sörensen-Puffer ( $37 \text{ °C}$ ; pH 7,4; 0,05 Gew.-%  $\text{NaN}_3$ ).

In Abbildung 96 wird die Wasseraufnahme der inkubierten Presslinge nach 6, 12, 24 und 32 Wochen dargestellt. Die Ermittlung der Wasseraufnahme ist wie in Kapitel 4.5.2 beschrieben, durchgeführt.

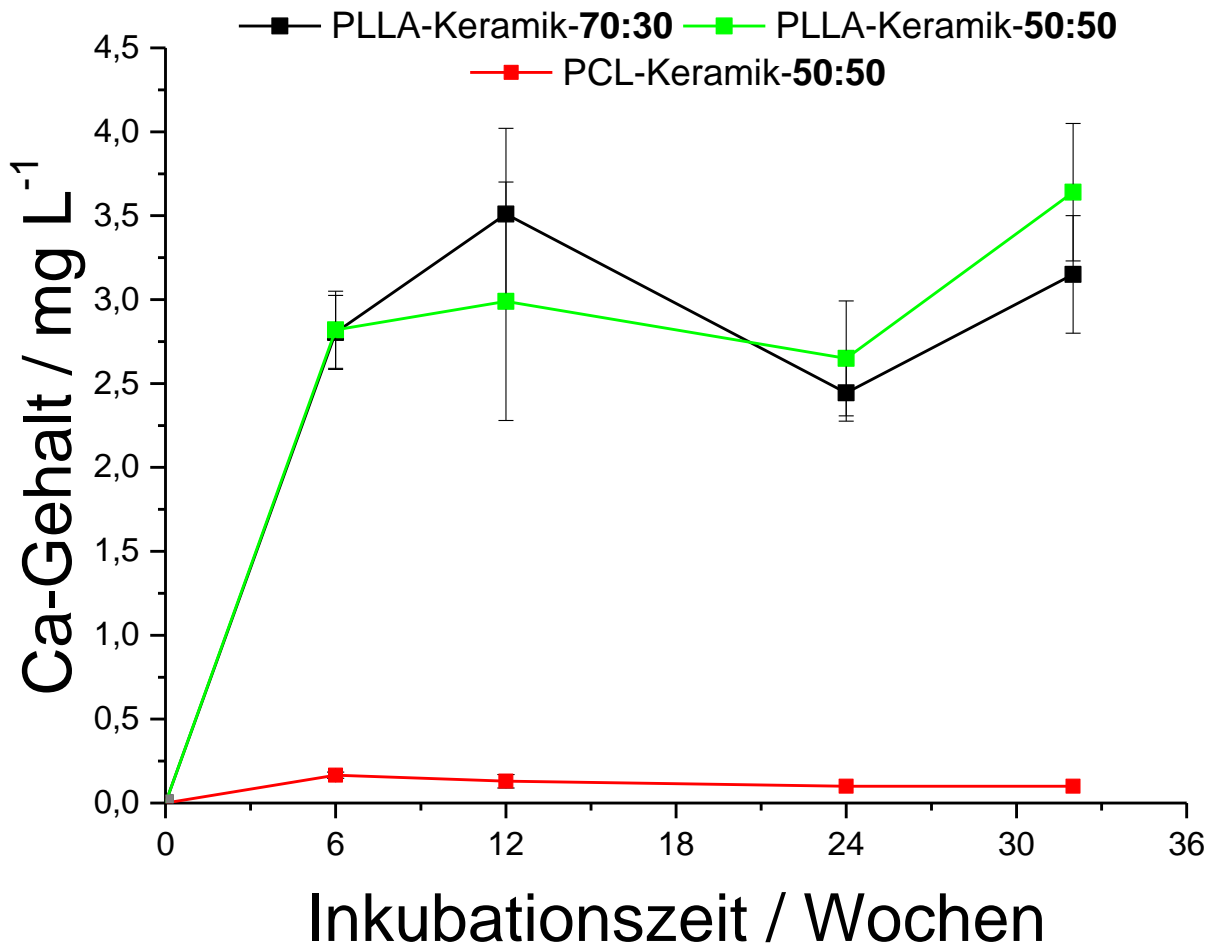


**Abbildung 96:** Wasseraufnahme der inkubierten (Sörensen-Puffer, 37 °C; pH 7,4; 0,05 Gew.-% NaN<sub>3</sub>) Presslinge. Die Werte ergeben sich aus der Massendifferenz des noch feuchten Presslings zum getrockneten Pressling nach der Inkubation für den jeweiligen Zeitpunkt.

Die Betrachtung der Wasseraufnahme zeigt die Inkubationsphase jedes Presslings. Die Inkubationsphase beschreibt die zu Beginn ablaufende Phase, in der der Probekörper am schnellsten Wasser aufnimmt.<sup>[204]</sup> Dies ist besonders bei den Presslingen bestehend aus PLLA-Keramik-70:30- und PLLA-Keramik-50:50-Mikrokompositpulver zu erkennen. Auf die Inkubationsphase folgt die Induktionsphase, welche nur eine langsame Wasseraufnahme zeigt.<sup>[204]</sup> Die zu Beginn stärkste Wasseraufnahme zeigen die Presslinge aus PCL-only- und PCL-Keramik-Mikropartikeln. Dies lässt sich auf die Spalten und Zwischenräume der partiell verschmolzenen Mikropartikel der PCL-only-Zusammensetzung (Abbildung 90) zurückführen, was in einer stark erhöhten Eindringrate von Wasser resultiert.

## 5. Ergebnisse und Diskussion

Aufgrund der dichten Polymermatrix sowie der hydrophoben Oberfläche der PLLA-only-Presslinge zeigen diese die kleinste Wasseraufnahme, welche im Laufe der Inkubationsdauer geringfügig zunimmt. Im Vergleich dazu zeigen die PLLA-Keramik-Presslinge eine stark erhöhte Affinität zur Wasseraufnahme, was auf den Einbau der Keramiken zurückzuführen ist. In Abbildung 97 wird der über AAS ermittelte Calcium-Gehalt der Überstände dargestellt.



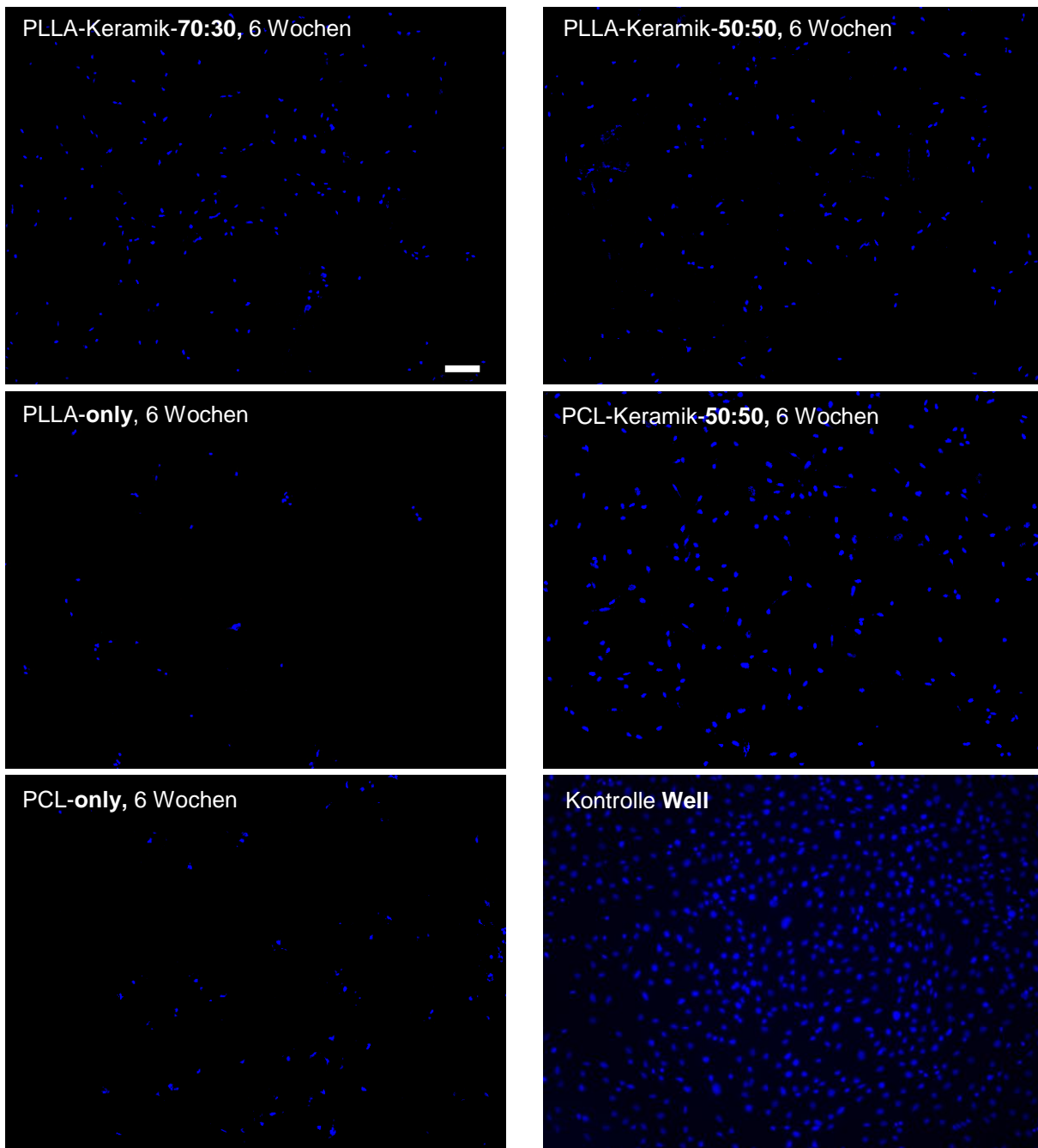
**Abbildung 97:** Ca-Gehalt im Überstand der inkubierten (Sörensen-Puffer, 37 °C; pH 7,4; 0,05 Gew.-% NaN<sub>3</sub>) Presslinge ( $n=7$ ). Die Bestimmung erfolgte mittels AAS.

Es zeigt sich, dass die Überstände der Presslinge aus PLLA-Keramik-Mikrokompositpartikeln eine erhöhte Konzentration an Calcium-Ionen enthalten. Dies zeigt die Diffusion des Calciums aus den Presslingen in den Überstand aufgrund der Reaktion des Calciumcarbonats mit sauren Degradationsprodukten in den Presslingen. Die Überstände der PCL-Keramik-Presslinge zeigen einen sehr geringen Calcium-Gehalt. Aufgrund des erhöhten pH-Wertes im Überstand der inkubierten PCL-Keramik-50:50-



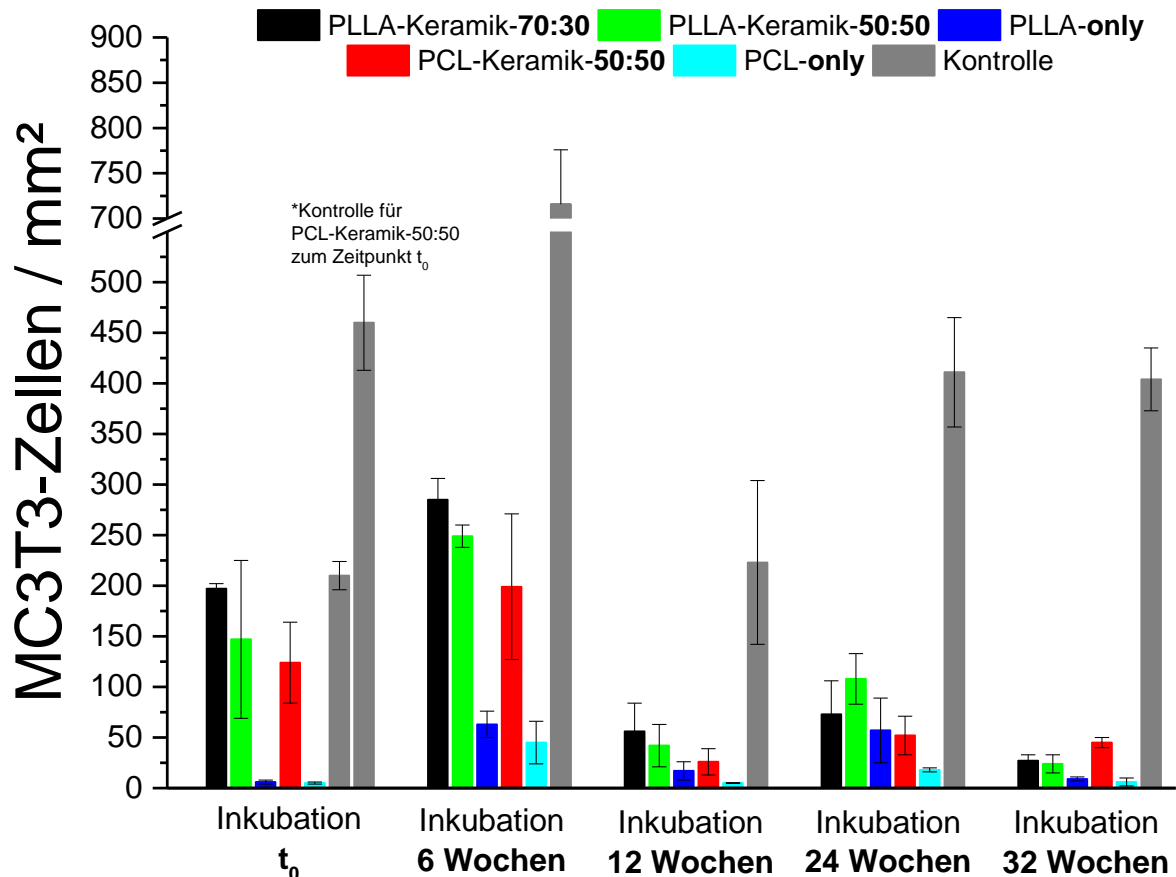
Presslinge kommt es unter Verbrauch von Calcium-Ionen zur Abscheidung verschiedener Calciumphosphat-Phasen. Die Bildung dieser Phasen wird auch in den Thermogrammen dieser Presslinge (Abbildung 95) sowie in der Massenzunahme der Presslinge (Abbildung 92) deutlich.

Im nachfolgenden wird die Proliferation von MC3T3-Zellen auf der Oberfläche nach 6, 12, 24 und 32 Wochen Inkubation der Presslinge geprüft. Die fluoreszenzmikroskopischen Aufnahmen in Abbildung 98 zeigen beispielhaft die Oberfläche der Presslinge mit DAPI-markierten Zellkernen der MC3T3-Zellen.



**Abbildung 98:** Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen (Maßstab 100 µm) von MC3T3-Zellen auf Presslingen, die sechs Wochen in Sörensen-Puffer (37 °C; pH 7,4; 0,05 Gew.-% NaN<sub>3</sub>) inkubiert wurden. Der Zellkern wird mit DAPI angefärbt. Die Auswertung erfolgte mit der Software *ImageJ*.

Allein durch die visuelle Auswertung der Aufnahmen ist zu erkennen, dass die Proliferation der MC3T3-Zellen auf Presslingen, die Keramiken enthalten, besser verläuft, als auf Presslingen, die nur aus reinem Polymer-only-Mikropartikelpulver heißgepresst worden sind. Zur quantitativen Auswertung wird die Zellzahl pro mm<sup>2</sup> mit Hilfe der Software *ImageJ* bestimmt. Abbildung 99 stellt die Ergebnisse der Auszählung dar.



**Abbildung 99:** Proliferation auf zylinderförmigen Presslingen zum Zeitpunkt  $t_0$  und nach Inkubation in Sörensen-Puffer (pH 7,4; 0,05 Gew.-% NaN<sub>3</sub>) nach 6, 12, 24 und 32 Wochen.

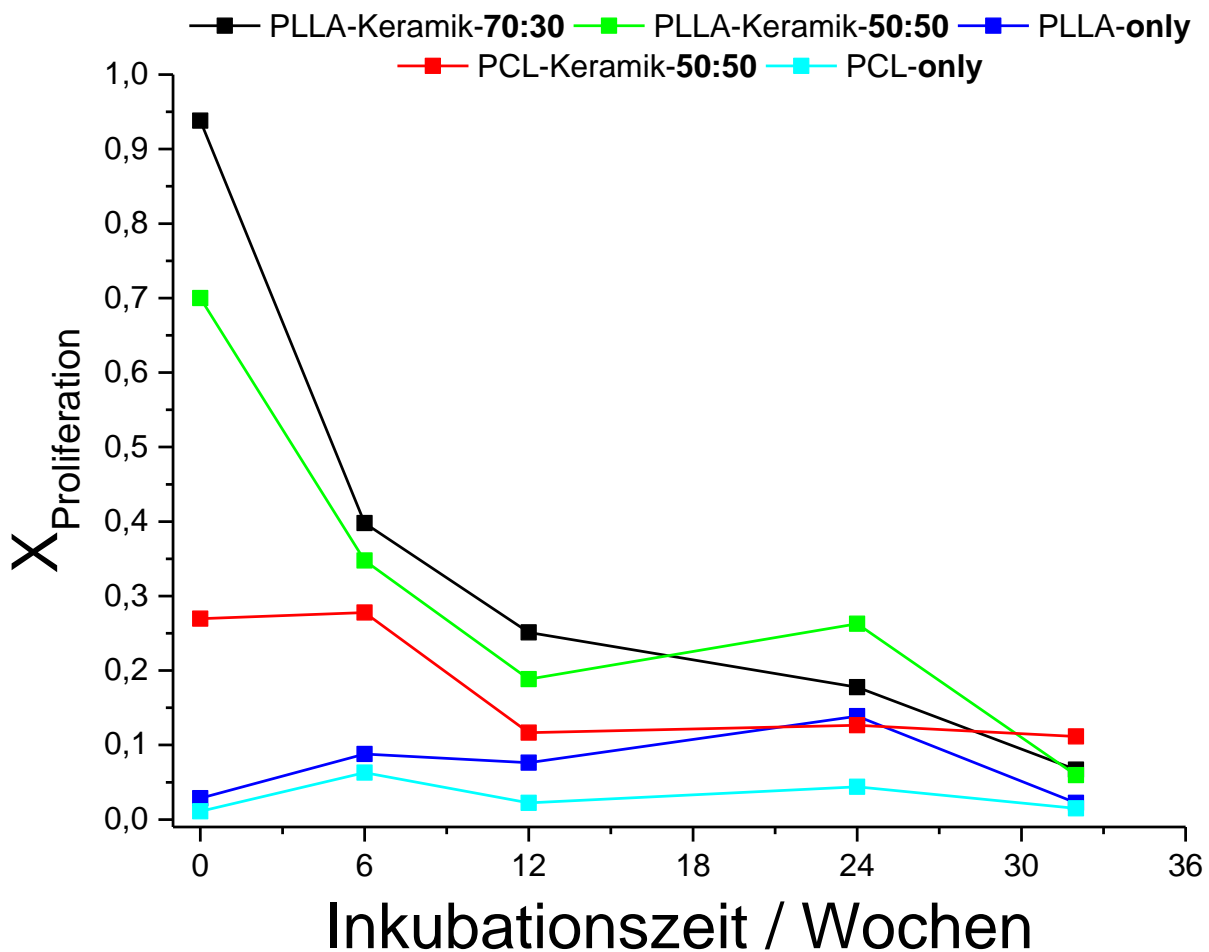
Die Auswertung aller fluoreszenzmikroskopischen Aufnahmen hat ergeben, dass zu jedem Zeitpunkt die Proliferation der MC3T3-Zellen auf Presslingen mit keramischen Nanopartikeln besser verläuft als auf Presslingen, die nur aus reinen Polymer-only-Mikropartikeln hergestellt sind. Da zu jedem Zeitpunkt auch die Proliferation in neuen Kontroll-*wells* durchgeführt worden ist und diese sehr unterschiedliche Werte für die Zellanzahl pro mm<sup>2</sup> ergeben hat, ist ein Vergleich der Zusammensetzungen zu verschiedenen Zeitpunkten untereinander nicht möglich. Beispielsweise zeigt die Proliferation zum Zeitpunkt  $t_0$  auf Presslingen der PLLA-Keramik-70:30-Zusammensetzung

## 5. Ergebnisse und Diskussion

gen eine niedrigere Proliferation im Gegensatz zur Woche 6. Dies ist aber nicht aussagekräftig, da die Kontrolle der Woche 6 eine stark erhöhte Proliferation zeigt als die Kontrolle zum Zeitpunkt  $t_0$ . Für eine bessere Vergleichbarkeit wird daher das Verhältnis (Gleichung 19) zwischen der Pressling- und Kontroll-Proliferation zum jeweiligen Zeitpunkt gebildet, welche in Abbildung 100 dargestellt ist.

$$X_{\text{Proliferation}} = \frac{\text{MC3T3}_{\text{Pressling}}}{\text{MC3T3}_{\text{Kontrolle}}}$$

**Gleichung 19**



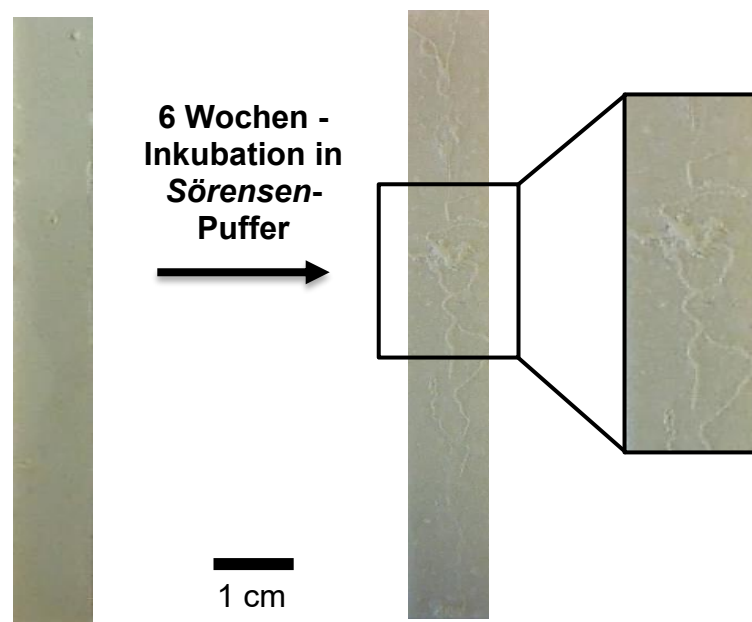
**Abbildung 100:** Verhältnis zwischen Proliferation von MC3T3-Zellen auf Presslingen und der Kontrolle.

Es zeigt sich, dass mit steigender Inkubationszeit die Proliferation auf den Oberflächen der Presslinge die Keramiken enthalten, abnimmt. Die Proliferation auf den Presslingen die nur aus Polymer-only-Mikropartikeln erstellt worden sind, zeigt eine durchgehend schlechtere Proliferation der MC3T3-Zellen. Es lässt sich sagen, dass die Proliferation auf Presslingen, die PLLA enthalten, besser verlief als auf Presslingen, die PCL

enthalten. Ein Vergleich der PLLA-Komposit-Presslinge untereinander zeigt für Presslinge mit 30 Gew.-% Keramik eine bis zur Woche 12 gesteigerte Proliferation.

### 5.5.3 Langzeitdegradation (37 °C) von quaderförmigen Presslingen

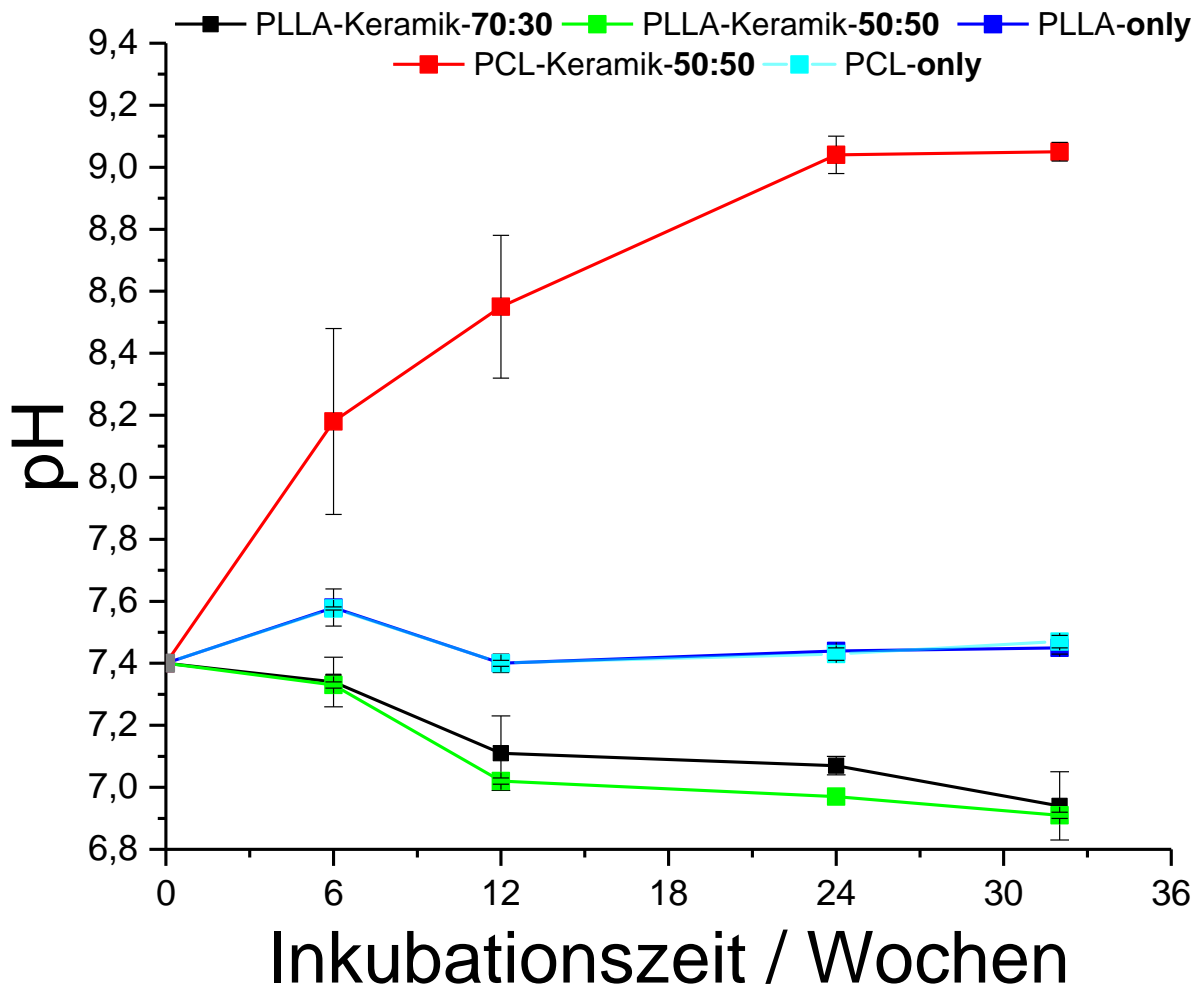
Der nachfolgende Abschnitt beschreibt den Einfluss der Inkubation auf die mechanischen Eigenschaften der Presslinge aus PLLA- und PCL-Mikrokompositpulvern. Wie auch schon bei den zylinderförmigen Presslingen zu sehen ist, zeigen die Oberflächen der Presslinge, die das Polymer PCL enthalten, keine visuellen Veränderungen wie beispielsweise Blasenbildung. Abbildung 101 veranschaulicht die Oberfläche eines sechs Wochen lang inkubierten Presslings aus PLLA-Keramik-Mikrokompositpulver mit 50 Gew.-% Keramik. Da sich auf allen inkubierten PLLA-Keramik-Presslingen netzartige Strukturen gebildet haben, wird dieser Pressling repräsentativ für alle PLLA-Keramik-Presslinge dargestellt.



**Abbildung 101:** Degradation am Beispiel eines sechs Wochen lang inkubierten Presslings.

## 5. Ergebnisse und Diskussion

Es zeigt sich, dass sich auf der Oberfläche netzartige Strukturen ausgebildet haben, welche vor der mechanischen Untersuchung vorsichtig entfernt werden. Die Trocknung dieser netzartigen Fäden resultiert in einem sehr brüchigen weißen Material. Dabei könnte es sich um aus der Lösung auskristallisierte Phosphatsalze handeln, wobei die Oberfläche der Presslinge mit Keramik als Kristallisationskeim dienen könnte.<sup>[205]</sup>

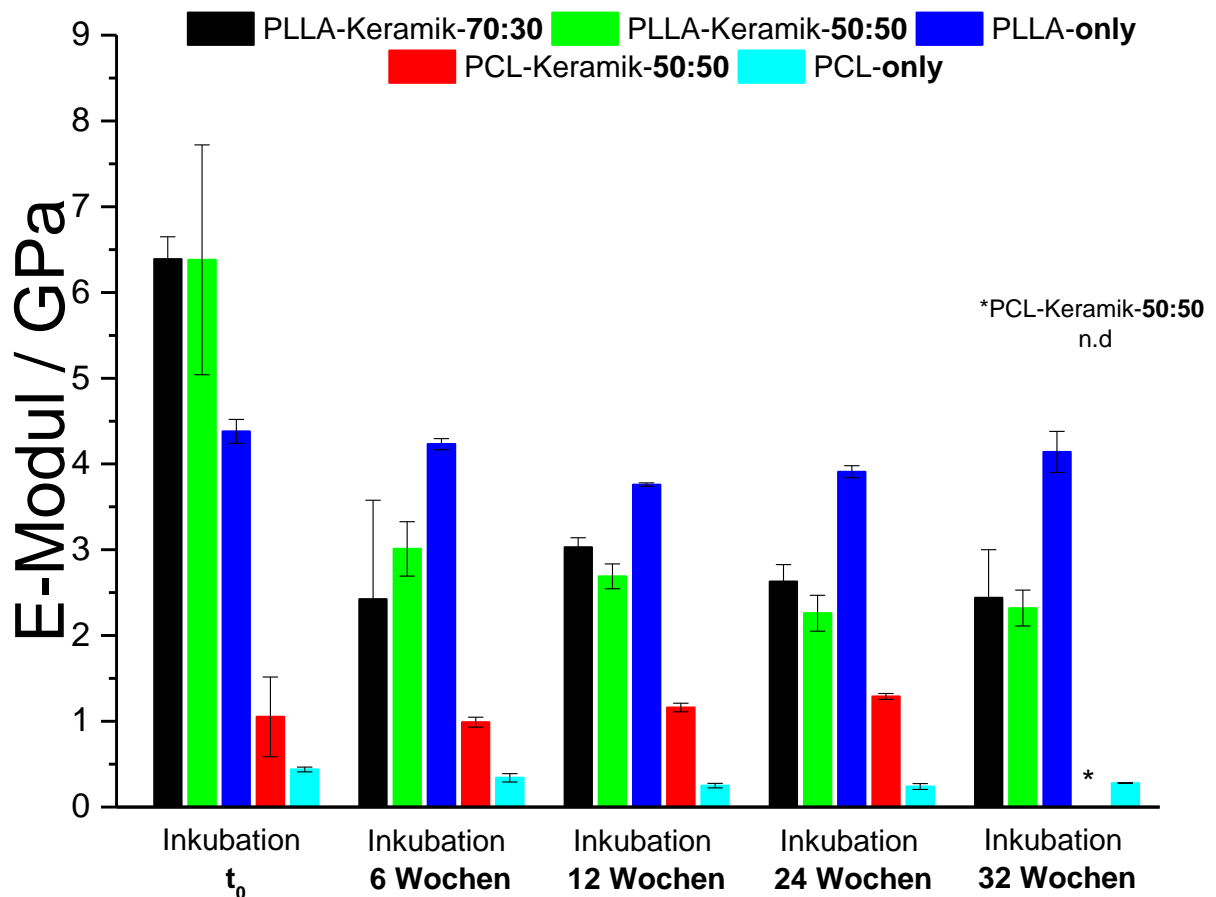


**Abbildung 102:** Langzeitdegradation (37 °C; 6, 12, 24 und 32 Wochen) von heißgepressten quaderförmigen Presslingen ( $n=3$ ) aus PLLA- und PCL-Mikrokompositpulver in Sörensen-Puffer (37 °C; pH 7,4; 0,05 Gew.-%  $\text{NaN}_3$ ).

Abbildung 102 zeigt die Entwicklung der pH-Werte in Abhängigkeit von der Inkubationszeit der quaderförmigen Presslinge. Es ist deutlich zu erkennen, dass keine pH-Veränderung des Überstandes mit Ausnahme bei Presslingen aus PCL-Keramik-50:50-Mikrokompositpulver auftritt. Da keine sauren Abbauprodukte der PCL-Degradation abgepuffert werden müssen, führt der Austritt des basischen Calciumcarbonats in den Überstand wie auch bei den zylinderförmigen Presslingen zu einer pH-Wert-

Erhöhung. Da bei der Hydrolyse des Polylactids Milchsäure entsteht, wird vorhandenes Calciumcarbonat die Protonen abpuffern.

Abbildung 103 zeigt die Darstellung der E-Moduln (bestimmt über Dreipunktbiegeversuche) der inkubierten quaderförmigen Presslingen nach den verschiedenen Inkubationszeitpunkten.



**Abbildung 103:** Vergleich der E-Modul nach den verschiedenen Inkubationszeitpunkten.

Die Auswertung des Zeitpunktes  $t_0$  zeigt, dass die Zugabe der Keramiken den E-Modul der Presslinge im Vergleich zu Presslingen ohne Keramiken steigern kann. Die quaderförmigen Formkörper, die das Polymer PCL beinhalten, zeigen einen sehr geringen E-Modul, der auf mögliche Defekte im Pressling selber, wie beispielsweise nur partielles Zusammenschmelzen der Mikropartikel, zurückzuführen sein könnte. Des Weiteren hat sich ergeben, dass im Laufe der Inkubation der E-Modul aller Presslinge, die Keramik enthalten, abnimmt. Dies lässt sich mit dem Abtransport der Keramiken aus den Formkörpern erklären. Aufgrund dessen bilden sich in den Polymer-Keramik-

## 5. Ergebnisse und Diskussion

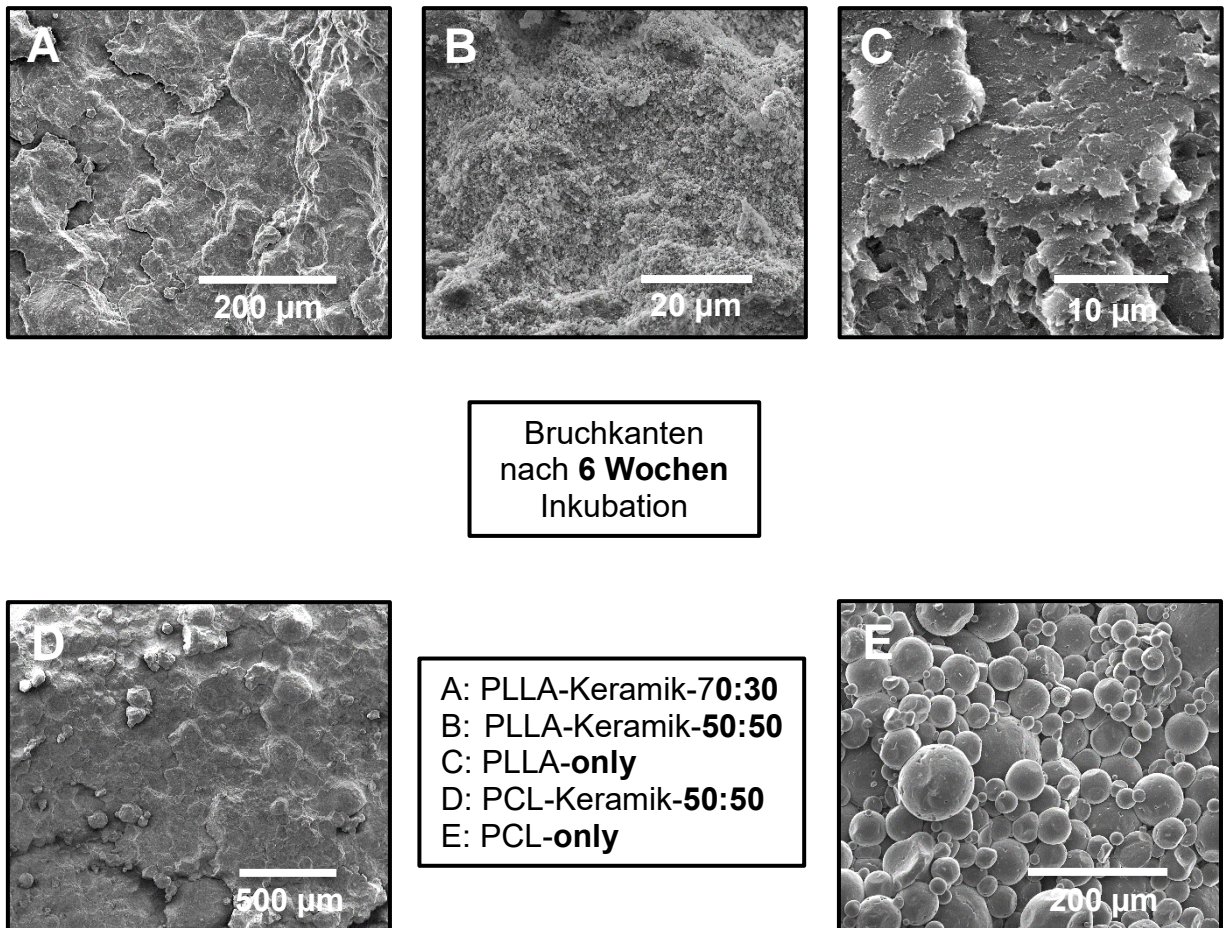
Matrizes Defekte in Form von Rissen und kleinen Hohlräumen, welche die mechanische Stabilität deutlich reduzieren. Der E-Modul für Formkörper aus PLLA-only-Mikropartikeln zeigt nach der Inkubation keine Veränderung. Auch treten keine Strukturveränderungen auf der Oberfläche dieser Presslinge auf. Abbildung 104 zeigt einen PCL-Keramik-Pressling der 32 Wochen in *Sörensen*-Puffer inkubiert worden ist.



**Abbildung 104:** Gerissener quaderförmiger Pressling aus PCL-Keramik-Mikrokompositpartikeln nach Woche 32 der Inkubation.

Für die drei Presslinge aus PCL-Keramik-50:50-Mikrokompositpartikeln kann kein E-Modul für Woche 32 bestimmt werden, da diese schon im *Sörensen*-Puffer seitwärts aufgebrochen sind. Abbildung 105 zeigt die Bruchkanten der inkubierten Presslinge. Wie zu erkennen ist, weisen die Bruchkanten der PLLA-Komposit-Presslinge eine einheitliche Struktur auf, was auf einen erfolgreichen Heißpressvorgang hindeutet. Dieses Zusammenschmelzen der Partikel ist ein wichtiger Faktor für die Größe des E-Moduls. Außerdem zeigt die Bruchkante beim PCL-only-Pressling, dass keine komplette Verschmelzung der Partikel stattgefunden hat, was sich negativ auf die mechanischen Eigenschaften auswirkt (Abbildung 103).





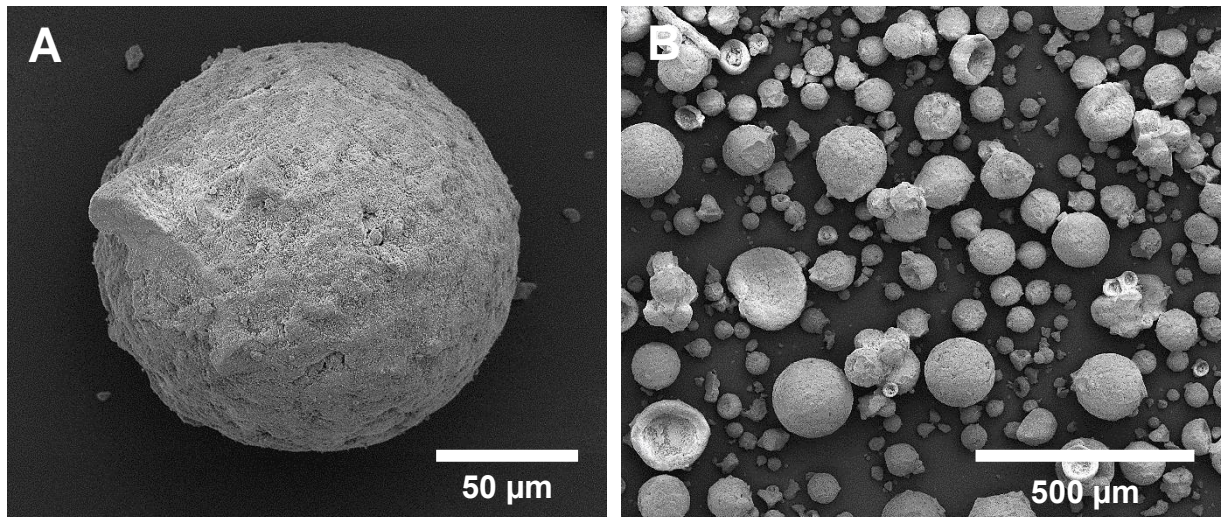
**Abbildung 105:** Bruchkanten der quaderförmigen Presslinge am Beispiel der Woche 6.

### 5.6 Additive Fertigung des PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpulvers mittels SLS

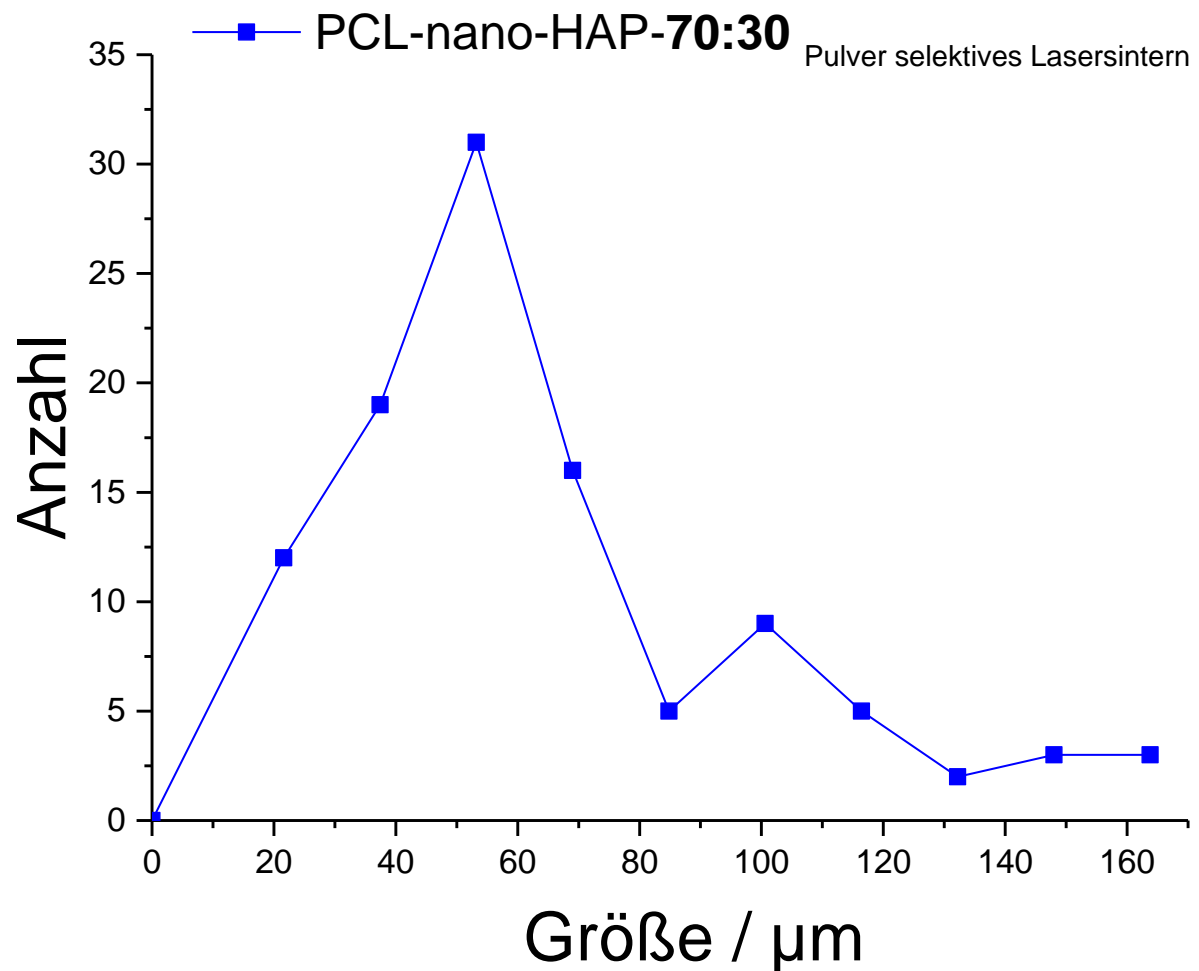
Da für den Prozess des selektiven Lasersinterns eine hohe Menge an Pulver zu Verfügung stehen muss, sind 500 g an PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpulver synthetisiert worden. Wie in Kapitel 5.1.4.1 beschrieben ist, kann die Synthese der PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpulver über die Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode (Kapitel 4.1.1.2) von einem 10 g-Ansatz erfolgreich auf einen 30 g-Ansatz übertragen werden (*upscaling*). In Hinblick auf Umweltfreundlichkeit und Nachhaltigkeit wird im späteren Verlauf das Mikrokompositpulver über eine modifizierte Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode (Kapitel 4.1.1.3) hergestellt. Da die 500 g des Kompositpulvers nicht über eine kontinuierliche Synthese, sondern die Herstellung über viele einzelne Chargen erfolgt, muss das resultierende Pulver am Ende zusammengeführt werden. Demgemäß hat sich im Anschluss eine Charakterisierung des gesamten Pulvers für den SLS-Prozess angeschlossen, um eine ausreichende Qualität des Pulvers zu gewährleisten. Die Charakterisierung erfolgt über Rasterelektronenmikroskopie (REM), Thermogravimetrie (TG), Röntgenpulverdiffraktometrie (PXRD), dynamische Differenzkalorimetrie (DSC), Infrarotspektroskopie (IR) und Rieselfähigkeitsuntersuchungen.

#### 5.6.1 Charakterisierung des verwendeten Pulvers

Ein repräsentatives Partikel sowie Übersichtsaufnahmen des PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpulvers, das für den SLS-Prozess verwendet wird, wird in den REM-Aufnahmen in Abbildung 106 dargestellt. Die Größenverteilung des Pulvers zeigt eine im Vergleich zu in dieser Arbeit anderen beschriebenen Partikeln eine relativ enge Größenverteilung (Abbildung 107) im Bereich zwischen 20 und 80  $\mu\text{m}$ . Im Größenbereich von 80 bis 160  $\mu\text{m}$  sind einige Partikel zu finden, die jedoch im Vergleich zahlenmäßig nur sehr wenig vorhanden sind. Aufgrund dieser zwar nur in geringem Umfang vorhandenen Partikel ergibt sich eine hohe Standardabweichung der durchschnittlichen Partikelgröße ( $n=100$ ). Die Interpretation dieser Ergebnisse zeigt, dass das Zusammenführen der Chargen der 10 g-Synthesen (unmodifiziert), der 30 g-Synthesen (*upscaling*, unmodifiziert) sowie der 10 g-Synthesen (modifizierte Variante) erfolgreich verlaufen ist.



**Abbildung 106:** REM-Aufnahmen des PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpulvers für das selektive Lasersintern. (A) Nahaufnahme (B) Übersichtsaufnahme.

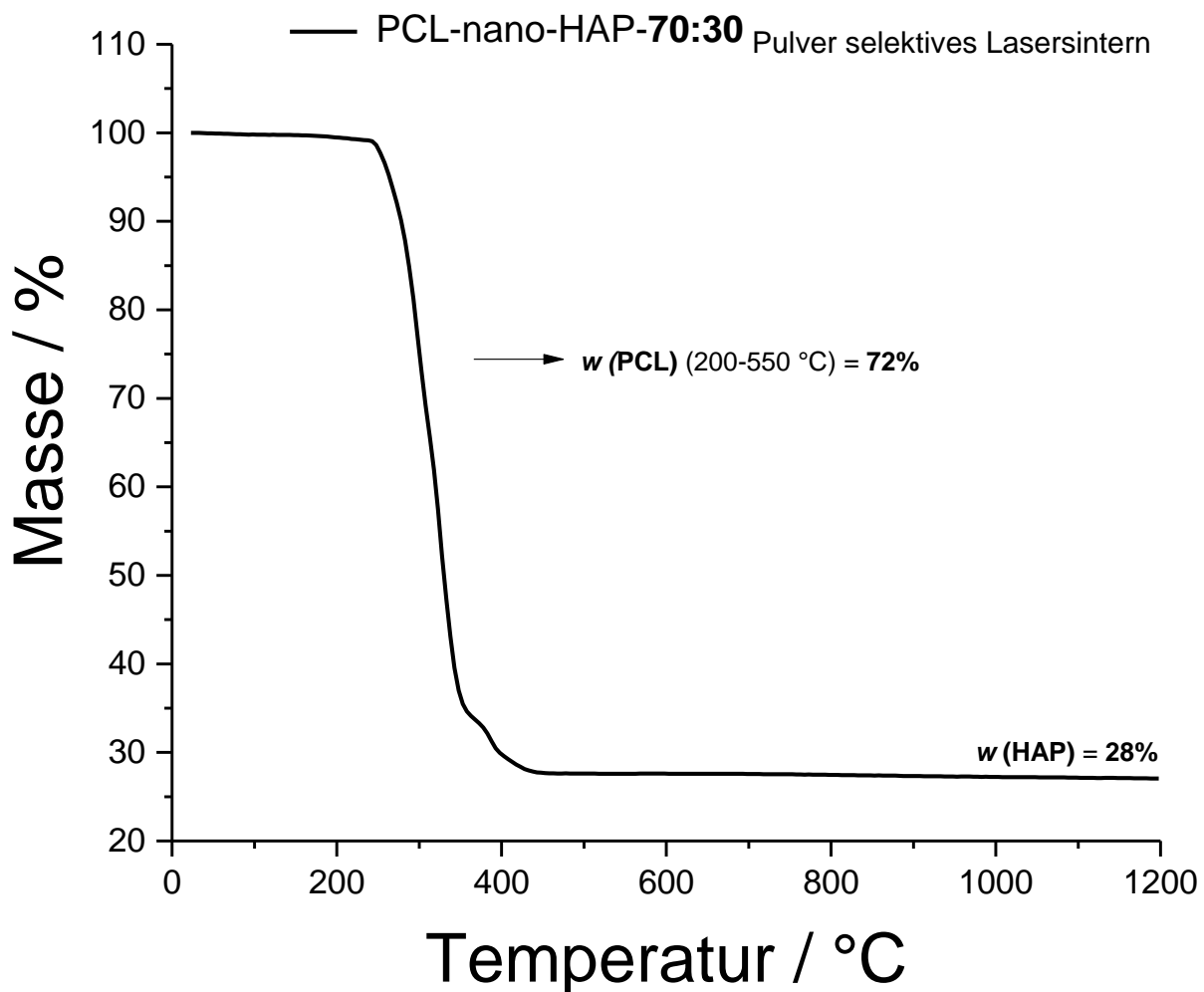


**Abbildung 107:** Größenverteilung des Pulvers aus PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpartikeln für den Druckprozess mittels SLS, bestimmt mit der Software *ImageJ*.

**Tabelle 31:** Darstellung der Größenverteilung der Mikropartikel ( $n=100$ ).

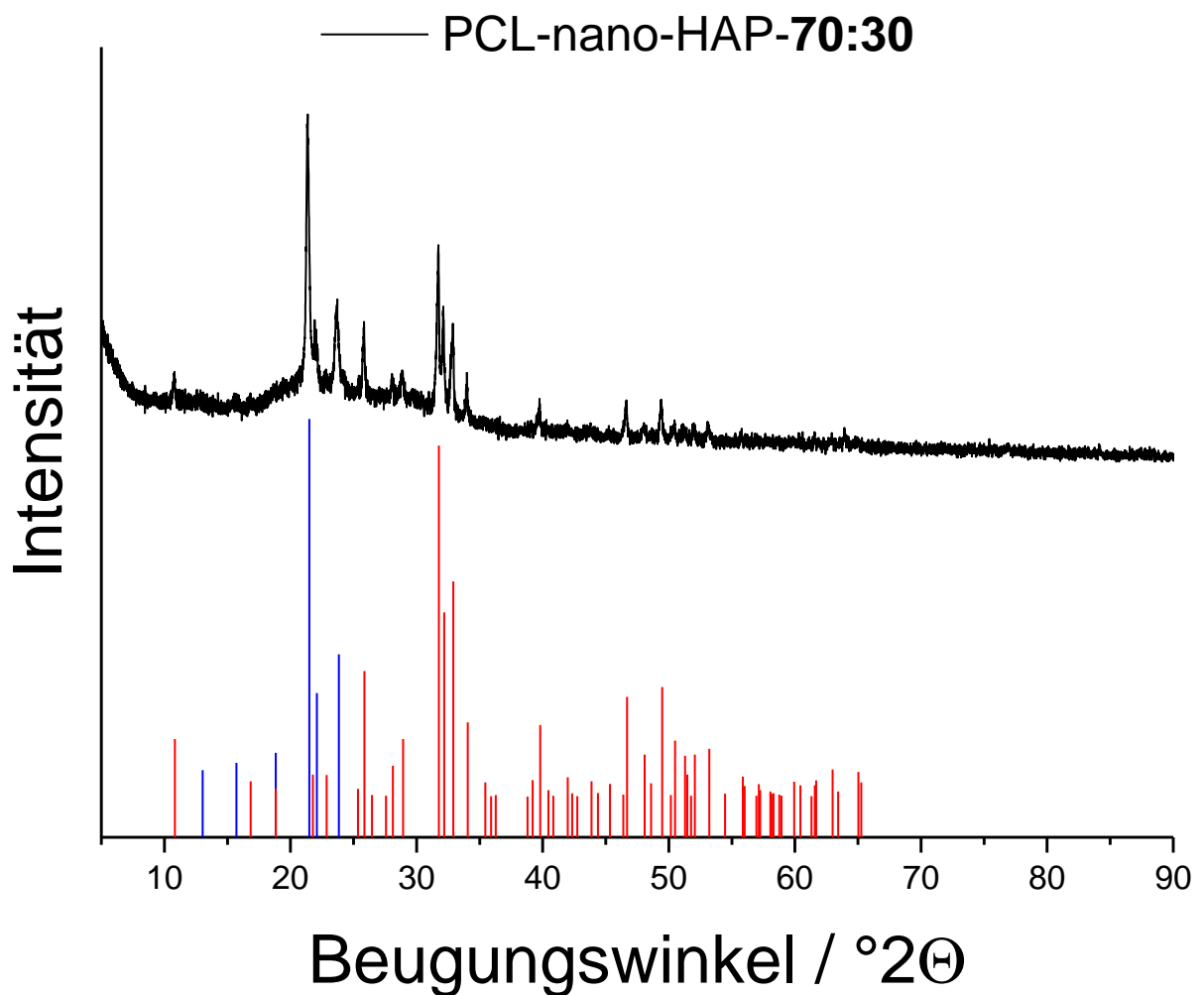
Zusammensetzung	Durchschnittliche Größe / $\mu\text{m}$	Standardabweichung / $\mu\text{m}$
PCL-nano-HAP-70:30 Pulver selektives Lasersintern	73	$\pm 35$

Das Thermogramm des verwendeten Pulvers für den selektiven Lasersinterprozess ist in Abbildung 108 dargestellt. Die thermogravimetrische Analyse der zusammengeführten Chargen erfolgte unter  $\text{O}_2$ -Atmosphäre ( $25 \text{ mL min}^{-1}$ ) in einem Temperaturbereich von  $30\text{-}1200^\circ\text{C}$  mit einer Heizrate von  $2 \text{ K min}^{-1}$ .



**Abbildung 108:** Thermogravimetrische Analyse ( $25 \text{ mL min}^{-1}$ ;  $\text{O}_2$ -Atmosphäre,  $2 \text{ K min}^{-1}$ ) des PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpulvers, welches für das selektive Lasersintern verwendet wird.

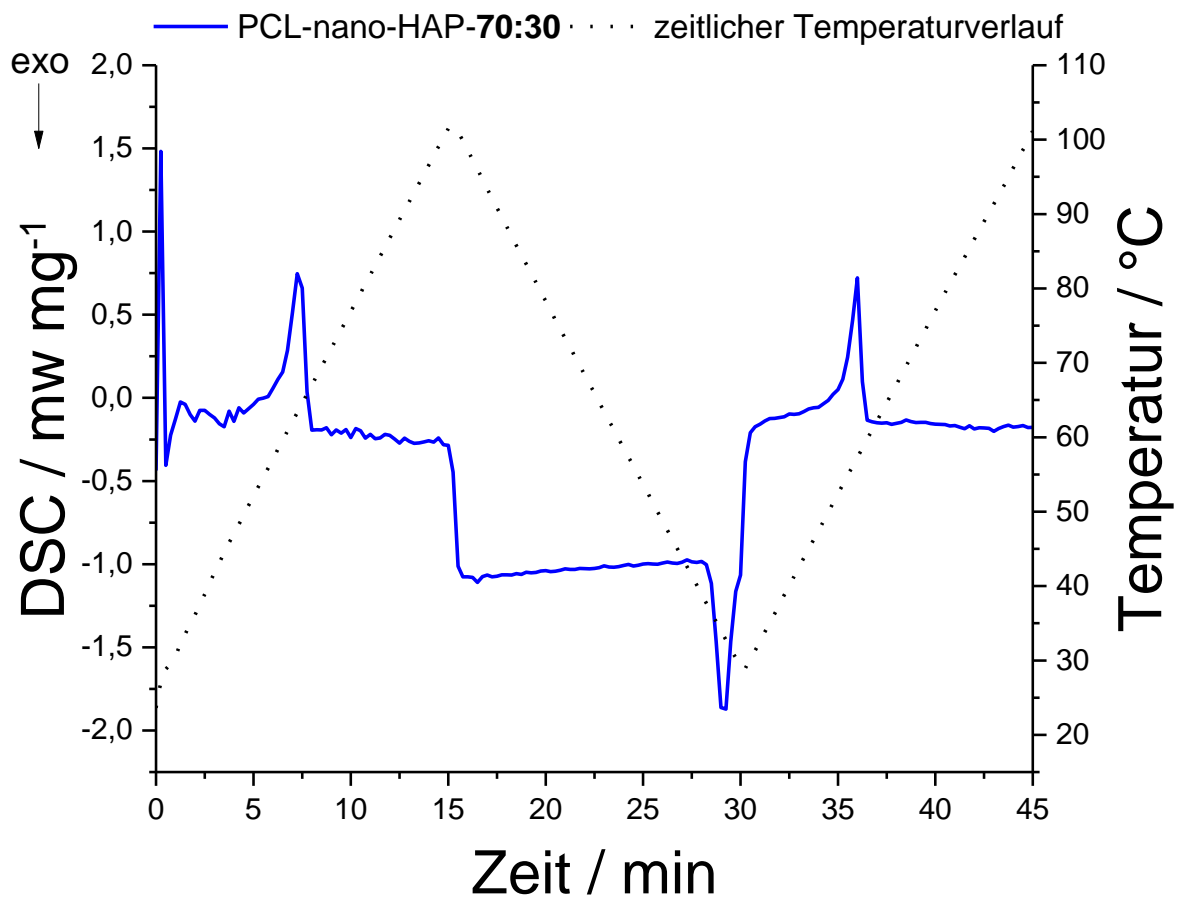
Im Temperaturbereich von 200-550 °C ist der Verbrennungsprozess des Polycaprolactons deutlich zu erkennen. Der Masseverlust in diesem Bereich beträgt 72 %. Das verwendete nanopartikuläre Hydroxylapatit bleibt wie zu erwarten nach dem Verbrennungsprozess im Tiegel zurück. Die ermittelte Restmasse beträgt 28 % und kann der in der Synthese eingesetzten Masse an Hydroxylapatit zugeordnet werden. Es kann also gezeigt werden, dass das Zusammenführen der Chargen aller hergestellten Synthesen des PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpulvers für den SLS-Prozess zu keiner Änderung von charakteristischen Eigenschaften wie Größenverteilung oder zu einer Änderung des gewünschten Massenverhältnisses führt.



**Abbildung 109:** Pulverdiffraktogramm des PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpulvers, das für den SLS-Prozess verwendet wurde. Referenzsignale: PCL (blau); Hydroxylapatit (rot).

## 5. Ergebnisse und Diskussion

Das aufgenommene Pulverdiffraktogramm (Abbildung 109) des PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpulvers zeigt die erwarteten Beugungsreflexe des Polycaprolactons und des nanopartikulären Hydroxylapatits. Der Vergleich mit den Reflexen aus der ICDD-Datenbank zeigt, dass keine Phasenumwandlung während der Synthese stattgefunden hat. Da für das SLS die Schmelzeigenschaft des Pulvers ein äußerst wichtiger und entscheidender Parameter ist, wird das PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpulver einer DSC-Messung unterzogen. Die ermittelten Werte legen die Grundlage für entsprechende Parameter, die für die Durchführung des SLS-Prozesses von Bedeutung sind. Dies ist beispielsweise die Pulverbetttemperatur oder die Leistung des Laserstrahls.



**Abbildung 110:** DSC-Kurve ( $50 \text{ mL min}^{-1}$ ; Ar-Atmosphäre  $5 \text{ K min}^{-1}$ ) des PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpulvers welches für das selektive Lasersintern verwendet wird.

In Abbildung 110 ist die resultierende DSC-Kurve dargestellt. Bei einer *onset*-Temperatur von  $61^{\circ}\text{C}$  ist ein endothermer Peak zu erkennen, der dem Schmelzvorgang des Polycaprolactons zugeordnet werden kann. In der Abkühlphase ist die Rekristallisation

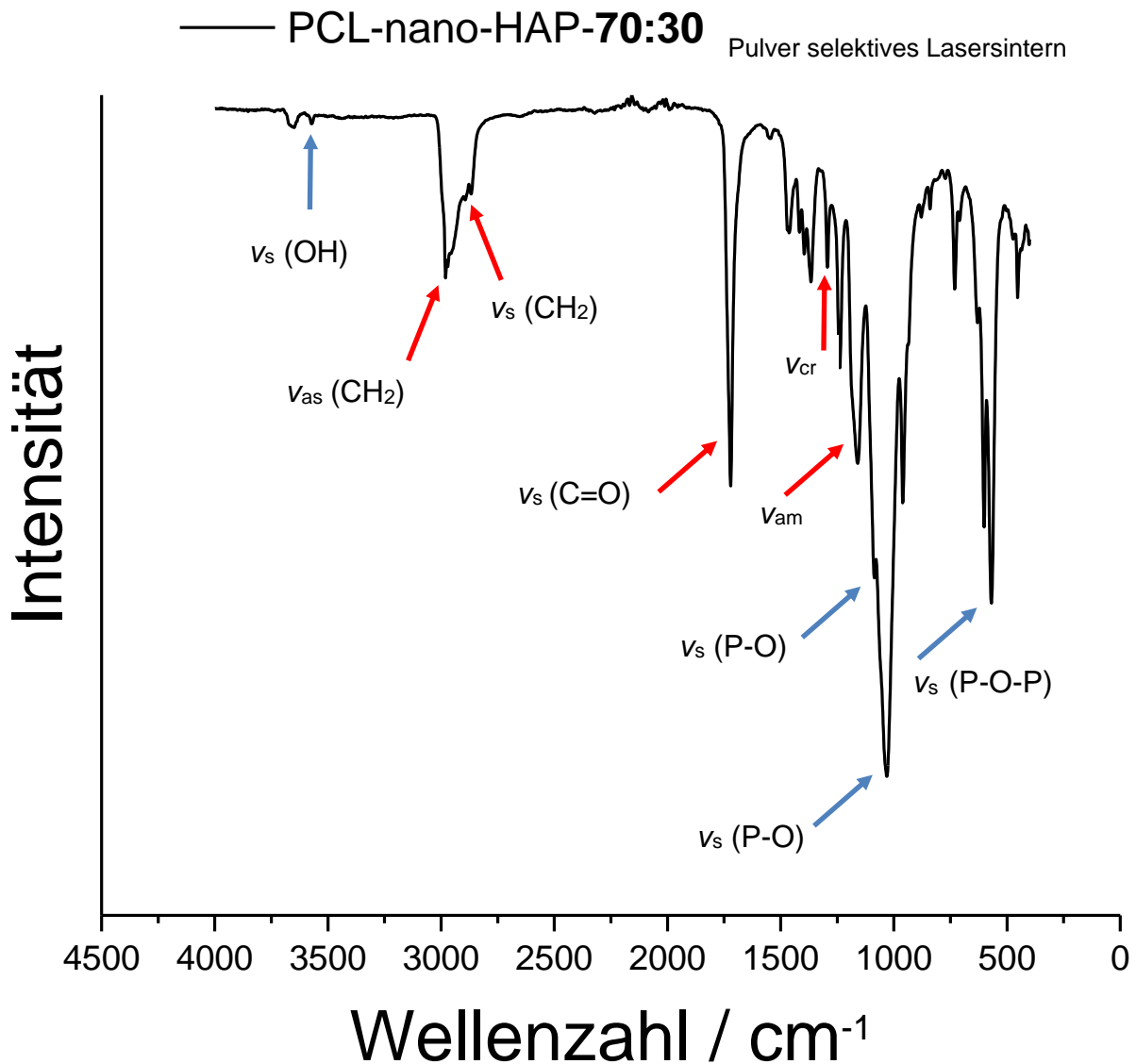
des Polycaprolactons in Form des exothermen Verlaufs bei einer *onset*-Temperatur von 36 °C zu erkennen. Das erneute Aufheizen zeigt eine Verminderung der Schmelztemperatur auf eine *onset*-Temperatur von 55 °C. Die Ergebnisse der DSC-Messung sind in Tabelle 32 zusammengefasst.

**Tabelle 32:** Ergebnisse der DSC-Messungen.

Zusammen- setzung	1. Aufheizphase (25-100 °C)			1. Abkühlphase (100-25 °C)			2. Aufheizphase (25-100 °C)		
	$T_{\text{fus}}$ / °C		$\Delta H_{\text{fus}}$ / J g <sup>-1</sup>	$T_{\text{cryst}}$ / °C		$\Delta H_{\text{cryst}}$ / J g <sup>-1</sup>	$T_{\text{fus}}$ / °C		$\Delta H_{\text{fus}}$ / J g <sup>-1</sup>
	onset	peak		onset	peak		on- set	peak	
PCL-nano- HAP-70:30	61	63	48	36	33	-41	55	57	35

Zur weiteren Charakterisierung wurde das Pulver mittels IR-Spektroskopie vermessen. Das resultierende Spektrum ist in Abbildung 111 dargestellt. Die charakteristischen Banden des Polycaprolactons sind mit roten Pfeilen und die des Hydroxylapatits mit blauen Pfeilen markiert.





**Abbildung 111:** IR-Spektrum des PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpulvers, das für SLS verwendet wird. Banden des Polycaprolactons (rote Pfeile), Banden des Hydroxylapatits (blaue Pfeile).

Ein Vergleich des in Abbildung 111 dargestellten Infrarotspektrums mit dem Infrarotspektrum in Kapitel 5.1.4.2 (Abbildung 65) zeigt keine Veränderungen der Bandenposition. Dies zeigt, dass die Synthese des Mikrokompositpulvers reproduzierbar (Kombination der verschiedenen Chargen) in Bezug auf diese spektroskopische Untersuchung ist.

Ob das Zusammenführen der Chargen Auswirkungen auf die Rieseigenschaften des Mikrokompositpulvers hat, wurde experimentell in Anlehnung über die in der Pharmacopoeia 5.0 beschriebenen Methoden überprüft.<sup>[141]</sup>



Die Rieseigenschaften lassen sich durch Kenngrößen wie den Carr-Index, den Hausner-Wert oder die Fließgeschwindigkeit beschreiben. Diese Kenngrößen werden, wie in Kapitel 4.2 beschrieben, bestimmt.

**Tabelle 33:** Ergebnisse der Rieseigenschaften der zusammengeführten Chargen.

	<b>Carr-Index / %</b>	<b>Hausner-Wert</b>	<b>Riesel- geschwindigkeit / g s<sup>-1</sup></b>
<b>PCL-nano-HAP- 70:30</b>	11,9	1,1	3,9

Ein Vergleich der Kennwerte zur Rieselfähigkeit (Kapitel 5.2, Abbildung 72) zeigen für das PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpulver einen Carr-Index, der um 4 % gestiegen ist (Tabelle 33). Trotz dieser leichten Erhöhung befindet sich dieser Wert noch unter 25 %. Der Hausner-Wert liegt ebenfalls noch unter dem kritischen Wert von 1,25. Die guten Fließeigenschaften kamen auch beim Druckprozess mittels SLS zur Geltung. Das Befüllen des Pulverbettes und der Vorratsbehälter sowie das Verteilen des Kompositpulvers in der Anlage mittels Walze waren aufgrund der positiven Rieseigenschaften des Pulvers möglich.

### 5.6.2 Selektives Lasersintern des PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpulvers

Der letzte Schritt zur Charakterisierung des synthetisierten PCL-nano-HAP-70:30-Mikrokompositpulvers ist der eigentliche SLS-Prozess. Dieser hat im *Institut für Produkt Engineering* (Leitung Prof. Gerd Witt) der Universität Duisburg-Essen mit Herrn Dr. Andreas Wegner stattgefunden. Die Sinterversuche erfolgten an einer Sinterstation 2500 der Firma DTM unter Stickstoffatmosphäre. Die Durchgänge wurden hinsichtlich Laserleistung (entweder 15 W oder 30 W) und unterschiedlichen Pulverbetttemperaturen variiert. Im nachfolgenden wird der letzte Durchgang diskutiert und beschrieben, bei dem eine Pulverbetttemperatur von 65 °C, eine Laserleistung von 30 W, eine Scangeschwindigkeit von 5000 mm s<sup>-1</sup>, eine 5fache-Belichtungszeit und ein Spurversatz (Hatchabstand) von 0,2 mm verwendet worden ist. Eine Pulverbetttemperatur von 65 °C wird verwendet, um einen gewissen Energiebetrag vorzulegen, der nach Laserstrahleinwirkung eine Verschmelzung der Partikel zur Folge haben soll. Für das Modell des Energieeintrags definierte *Nelson* dabei die Flächenenergiedichte  $E_A$  als Quotient aus der Laserleistung  $P$ , der Scangeschwindigkeit  $v$  und des Spurversatzes  $h$  (siehe Gleichung 20).<sup>[206, 207]</sup>

## 5. Ergebnisse und Diskussion

*Meiners, Starr und Kaddar* erweiterten diese Gleichung um die Schichtdicke  $s$  sodass die Energievolumendichte  $E_v$  daraus resultiert (Gleichung 21).<sup>[208-210]</sup>

$$E_A = \frac{P}{v \cdot h} \quad \text{Gleichung 20}$$

$$E_A = \frac{P}{v \cdot h \cdot s} \quad \text{Gleichung 21}$$

Die genannte Temperatur mag im Hinblick auf die DSC-Ergebnisse des verwendeten Pulvers (Tabelle 32) sehr hoch erscheinen, jedoch muss beachtet werden, dass im Pulverbett selbst ein Temperaturgradient herrschte, sodass die eingestellte Temperatur von 65 °C stets unterschritten wird. Bei einem zuvor durchgeführten SLS-Durchgang wird eine Pulverbetttemperatur von 80 °C eingestellt. Dies hat jedoch zu einer Zerstörung der aufgetragenen Schicht geführt, nachdem die Walze über die Pulverschicht gefahren ist, da zusammengeschmolzene Pulverpartikel mitgerissen worden sind und so die feinverteilte Struktur zerstörten. Beim Versuch mit einer Pulverbetttemperatur von 65 °C wird eine 5fache Belichtungszeit verwendet. Belichtungszeit beschreibt die Anzahl der Bestrahlungsvorgänge des Lasers auf den durch in der CAD-Datei vorgegebenen Bereich.<sup>[211, 212]</sup> Abbildung 112 zeigt den Aufbau und Ablauf des SLS-Prozesses.



Befüllen der  
Vorratskammern  
mit PCL-nano-  
HAP-70:30-  
Mikrokomposit-  
pulver



Verteilung des  
Pulvers mittels  
Walze zu einer  
homogenen  
Schicht



Bestrahlung der  
aufgetragenen  
Schicht mittels  
Laserstrahl



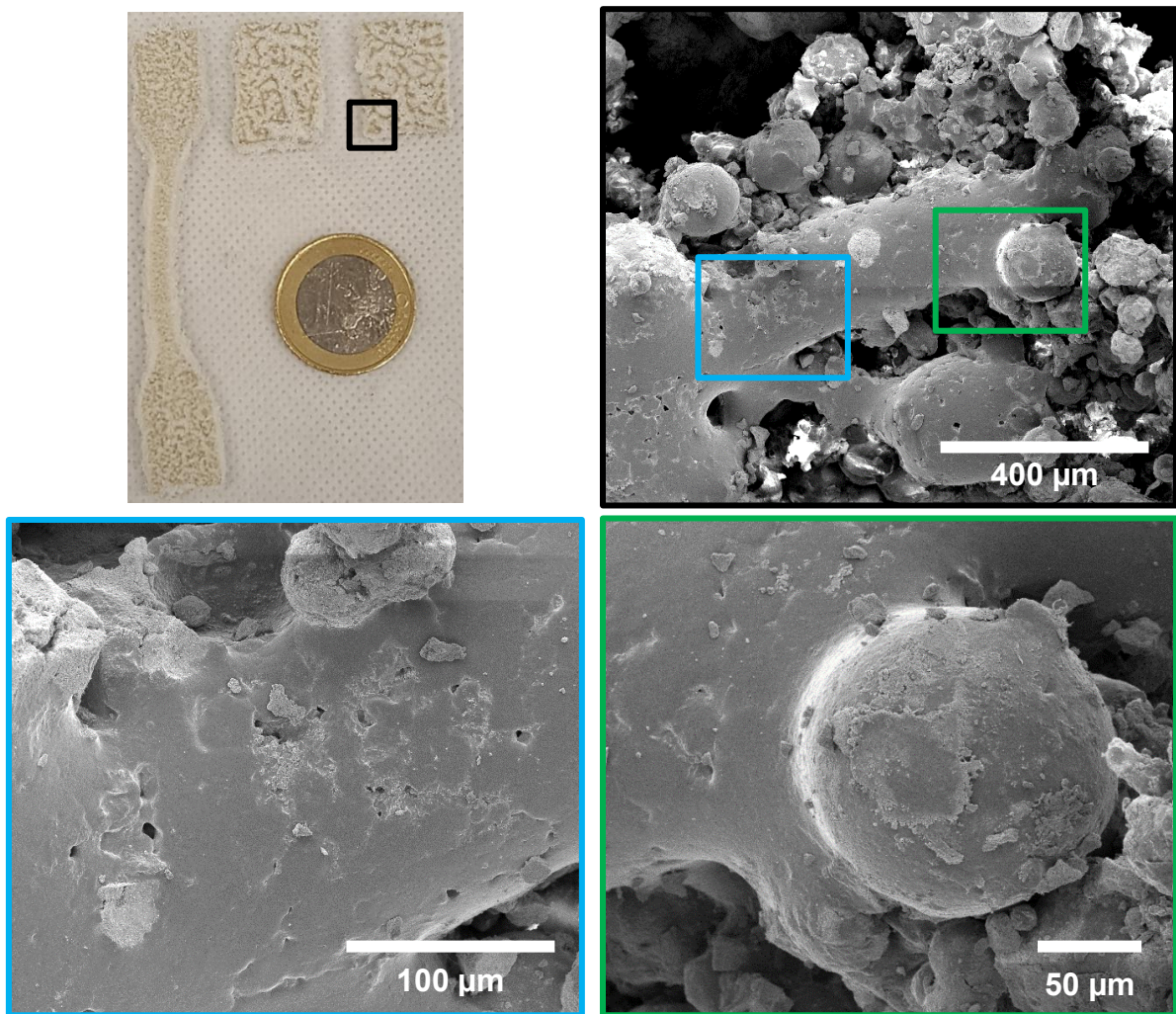
**Abbildung 112:** Schritte zur Durchführung des SLS-Prozesses.

In Abbildung 113 sind die Werkstücke dargestellt, die bei den oben genannten Bedingungen gesintert worden. Die gedruckten Werkstücke weisen aufgrund der geringen Anzahl der Pulverlagen eine sehr instabile und bröselige Struktur auf. Auf der Oberfläche der Werkstücke (Lichtbild, Abbildung 113) sind braune Strukturen zu erkennen, die auf eine Wechselwirkung der Partikel mit dem Laserstrahl hindeuten. Die REM-Aufnahmen zeigen ein Zusammensintern der Partikel, wobei jedoch nur von einer reinen partiellen und nicht von einer vollkommenen Versinterung gesprochen werden kann.

Aufgrund einer hohen Oberflächenspannung könnte es nach dem Schmelzen zu einem Zusammenfließen der Partikel gekommen sein, was zu einer ungeordneten Struktur führt. Dieser Faktor führt zu einem unregelmäßigen Energieeintrag der Laserenergie. Aufgrund dieser Ergebnisse sind noch Optimierungen zwischen der Wechselwirkung zwischen eingesetztem Material und des Energieeintrags nötig, um ein adäquates Versintern zu erzielen. In der Literatur werden Kompositmaterialien aus PLGA-Hydroxylapatit- $\beta$ -TCP<sup>[213]</sup> und PEEK-Hydroxylapatit<sup>[12]</sup> beschrieben. Die Herstellung dieser Kompositpulver verläuft über Zusammenfügen und Durchmischen der Komponenten über Drehmischer und nicht, wie in dieser Arbeit beschrieben, über verschiedene Emulsionstechniken. Es konnte gezeigt werden, dass Parameter wie Lasergeschwindigkeit, Laserenergie und Pulverbetttemperatur Auswirkungen auf den Grad der Versinterung hatten. Die REM-Aufnahmen in der Literatur zeigen versinterte Strukturen so wie sie auch in Abbildung 113 zu sehen sind. Wie auch in Abbildung 113, liegen bei diesen Abbildungen ebenfalls, neben den versinterten Strukturen, unversinterte Partikel vor.

Wiria *et al.* stellten ebenfalls über Zusammenmischen ein Kompositmaterial aus PCL-Hydroxylapatit für den SLS-Prozess her. Für den Sinterprozess wurden Laserenergien von entweder 3 W oder 4 W verwendet. Hier führte die Parametervariation von 3 W und einer Lasergeschwindigkeit von 2032 mm s<sup>-1</sup> zu keiner Versinterung der Partikel. Erst eine Verminderung der Lasergeschwindigkeit führte zu einer guten Versinterung.<sup>[122]</sup>

Da in dieser Arbeit Scangeschwindigkeiten von 5000 mm s<sup>-1</sup> verwendet worden sind, kann dies ein möglicher Faktor zur Verbesserung der Versinterungseffizienz sein.



**Abbildung 113:** REM-Aufnahmen des Produktes aus dem Druckversuch.

### 6. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war die Synthese und Entwicklung eines Polymer-Keramik-Kompositmaterials, welches für additive Fertigungsmethoden zugänglich ist, um als potentielles Knochenersatzmaterial eingesetzt zu werden.

Die Herstellung führte über zwei verschiedene Synthesewege, über die Mikrokompositpartikelpulver für weitere Untersuchungen zugänglich waren. Die erste Syntheseroute verlief über eine Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode, die zweite über eine Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmitteldiffusionsmethode. Diese verschiedenen Routen waren aufgrund der Löslichkeiten der Polymere in den verwendeten Lösungsmitteln möglich. Die verwendeten Polymere wurden von der Firma Evonik Industries AG zur Verfügung gestellt oder von Sigma-Aldrich bezogen. Dabei handelte es sich um die Polyester PLLA (RESOMER<sup>®</sup> L207S), PDLLA (RESOMER<sup>®</sup> R207S), PLDLLA (RESOMER<sup>®</sup> LR704S), PCL (Lakeshore Biomaterials<sup>™</sup> 100 CL 7.5E), PLLCL (RESOMER<sup>®</sup> LC703S) und PLLGA (RESOMER<sup>®</sup> LG824S).

Mit den drei zuerst genannten Polymeren (PLLA, PDLLA und PLDLLA) wurden Mikropartikelpulver mit verschiedenen Massenverhältnissen zwischen Polymer und Keramik erstellt. Der Begriff „Keramik“ bedeutet zu jedem Zeitpunkt dieser Arbeit den Einsatz von nanopartikulärem Hydroxylapatit (nano-HAP, Sigma-Aldrich) und von der Firma Schaefer-Kalk bereitgestelltes nanopartikulärem Calcit (nano-calcit) in gleichem Massenverhältnis. Mittels der Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode wurden Mikropartikel in folgenden Polymer-zu-Keramik-Massenverhältnissen dargestellt: 85:15, 70:30, 50:50 und 100:0. Es zeigte sich, dass all diese Mikrokomposite in guten Ausbeuten von ca. 70 % und mit Partikelgrößen zwischen 30-70 µm reproduzierbar hergestellt werden konnten.

Die keramischen Nanopartikel wurden zur Steigerung der Biokompatibilität und zur Verbesserung der mechanischen Eigenschaften eingesetzt. Des Weiteren sollte das Calcit die Abpufferung von sauren Hydrolyseprodukten ermöglichen, die durch die Degradation der Polylactide entstehen. Beschleunigte Degradationsuntersuchungen bestätigten, dass mit dem Einbau der Keramiken der pH-Wert bei einigen Zusammensetzungen im physiologischen Bereich blieb. Außerdem konnte der E-Modul so verbessert werden, dass er im Bereich des menschlichen Knochengewebes lag.



Proliferations- und zytotoxische Untersuchungen von MC3T3-Zellen (Osteoblasten) auf Presslingen, die Keramiken enthielten, ergaben eine deutliche Verbesserung gegenüber der Proliferation und zeigten keine zytotoxischen Effekte.

Des Weiteren wurden Mikrokompositpulver aus PLLGA und keramischen Nanopartikeln in Massenverhältnissen von 50:50 und 100:0 hergestellt. Hier zeigte sich, dass der E-Modul bei den Formkörpern aus PLLGA-Keramik-Mikrokompositpulvern niedriger als bei Formkörpern aus den reinen PLLGA-only-Mikropulvern war.

Über die Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmitteldiffusionsmethode wurden PCL- und PLLCL-Mikrokomposite mit Massenverhältnissen von 50:50 und 100:0 in Ausbeuten von ca. 40 % bzw. 25 %, zugänglich. Mechanische Untersuchungen der quaderförmigen Presslinge aus PLLCL-Keramik-Mikrokompositpulver führten zu niedrigen E-Moduln von ungefähr 1 GPa. Die Herstellung von PCL-Keramik-Mikrokompositpresslingen über das Heißpressverfahren zeigte eine nur partielle Verschmelzung der Partikel untereinander, woraus schlechte mechanische Eigenschaften resultierten. Jedoch konnte die Proliferation über den Einbau von Keramiken gesteigert werden.

Des Weiteren wurden die Proliferation und die mechanischen Eigenschaften in Abhängigkeit der Inkubationsdauer in *Sørensen*-Puffer überprüft. Für die Langzeitdegradationsuntersuchungen wurden die Zusammensetzungen PLLA-Keramik (70:30, 50:50 und 100:0) und PCL-Keramik (50:50 und 100:0) verwendet. Dabei zeigte sich, dass die Proliferation und die mechanischen Eigenschaften im Laufe der Inkubation vermindert wurden. Die Bestimmung des pH-Wertes der Überstände zeigte, dass dieser bei den inkubierten PLLA- und PCL-only-Presslingen (100:0) sowie bei den PLLA-Keramik-Presslingen (70:30 und 50:50) im physiologischen pH-Bereich blieb. Der im Überstand ermittelte pH-Wert der inkubierten PCL-Keramik-50:50-Presslinge zeigte einen basischen pH-Wert von ungefähr 9,2. Auf Basis dieser Ergebnisse haben die PLLA-Keramik-Komposite mit den eingesetzten Massenverhältnissen von 30 Gew.-% und 50 Gew.-% das höchste Potenzial, für additive Fertigungsverfahren zum Knochenersatz eingesetzt zu werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zusätzlich PCL-nano-HAP-Kompositpulver mit Zusammensetzungen von 70:30, 50:50 und 100:0 über eine Feststoff-in-Öl-in-Wasser-Lösungsmittelverdampfungsmethode synthetisiert. In diesem Fall wurde jedoch nur

## 6. Zusammenfassung

nanopartikuläres Hydroxylapatit (nano-HAP) als anorganische Komponente eingesetzt. Die Synthese konnte mit Ausbeute von durchschnittlich 65 % realisiert werden. Größenbestimmungen und thermische Analysen (TG und DSC) erfüllten die Anforderungen an ein potentielles Knochenersatzmaterial für additive Fertigungsverfahren. Jedoch zeigten die Rieselfähigkeitsuntersuchungen ausschließlich für die Zusammensetzung mit 30 Gew.-% nano-HAP gute Ergebnisse. Dies führte zu der Entscheidung, dass dieses Komposit in großen Mengen (500 g) synthetisiert werden sollte, um für den SLS-Prozess verwendet zu werden. Des Weiteren konnte die Ansatzgröße der Synthese erfolgreich von 10 g auf 30 g erhöht werden. Hinsichtlich Nachhaltigkeit und Umweltfreundlichkeit wurde die Synthese modifiziert, indem das Entfernen des Dichlormethans am Rotationsverdampfer unter Zusatz des Entschäumers TEGO® Anti-foam WM 20 durchgeführt wurde. Die gesinterten Strukturen, die über den SLS-Prozess erstellt wurden, zeigten eine partielle Versinterung der Mikrokompositpartikel. Dies zeigt jedoch, dass noch weitere Optimierungen hinsichtlich Pulvereigenschaften und SLS-Prozessparameter nötig sind, um einen zufriedenstellenden Grad der Versinterung zu erzielen.



## 7. Summary

The aim of this work was the synthesis and development of a polymer-ceramic-composite material as a potential bone substitution material which can be used for additive manufacturing.

The preparation of the different polymer-ceramic-microcomposites was done by two different synthesis routes. The first one was the solid-in-oil-in-water emulsion solvent evaporation method, and the second one was the solid-in-oil-in-water emulsion solvent diffusion method. Due to the different solubility of the polymers in the organic solvents, different synthesis routes were possible. The polymers were obtained from Evonik Industries AG or purchased from Sigma-Aldrich. The used polymers were the polyesters PLLA (RESOMER® L207S), PDLLA (RESOMER® R207S), PLDLLA (RESOMER® LR704S), PCL (Lakeshore Biomaterials™ 100 CL 7.5E; Sigma-Aldrich), PLLCL (RESOMER® LC703S) and PLLGA (RESOMER® LG824S).

Microcomposite powders with different mass ratios of polymer and ceramic were prepared with the three polymers (PLLA, PDLLA and PLDLLA). The term “ceramic” in this thesis always means the use of hydroxyapatite nanoparticles, purchased from Sigma-Aldrich (nano-HAP), and calcite nanoparticles (nano-calcite), obtained from Schaefer-Kalk, in the same mass ratio. By use of the solid-in-oil-in-water emulsion solvent evaporation method the following mass ratios between polymer and ceramic were realized: 85:15, 70:30, 50:50 and 100:0. It was found that all these microcomposites could be reproducibly produced in good yields of approx. 70% and size distributions between 30-70 µm.

The ceramic nanoparticles were used to increase the biocompatibility, to improve the mechanical properties and to buffer the acidic hydrolysis products which are formed by the degradation of the polyesters. Accelerated degradation studies confirmed that with the incorporation of the ceramics the pH remained in the physiological range. In addition, the elasticity modulus was increased to the range of human bone tissue. Proliferation and cytotoxic studies of MC3T3 cells (osteoblasts) on cylinder-shaped test specimen containing the ceramics showed a significant improvement in proliferation and gave no cytotoxic effects.

## 7. Summary

Furthermore, microcomposite powders of PLLGA and ceramic nanoparticles were produced in mass ratios of 50:50 and 100:0. It was found that the elasticity modulus in the test specimens of PLLGA ceramic microcomposite powders was lower than in test specimens consisting of pure PLLGA-only micropowder.

By the solid-in-oil-in-water solvent diffusion method, PCL and PLLCL microcomposites with mass ratios of 50:50 and 100:0 were obtained in yields of about 40% and 25%, respectively. Mechanical investigations of the rectangular test specimens from PLLCL-ceramic-microcomposite powders led to low elasticity modules of about 1 GPa. The production of PCL-ceramic-microcomposite test specimen by the hot-pressing process showed a partial fusion of the particles, resulting in poor mechanical properties. However, the cell proliferation was enhanced by the use of ceramics.

Furthermore, the cell proliferation and the mechanical properties were tested as a function of the incubation time in *Sørensen* buffer. For the long-term degradation studies, the compositions PLLA-ceramic (70:30, 50:50 and 100:0) and PCL-ceramic (50:50 and 100:0) were used. It was found that the proliferation and the mechanical properties were reduced during incubation. The determination of the pH values of the supernatants showed that these were in the physiological pH range for the incubated PLLA and PCL-only sample (100:0) as well as for the PLLA-ceramic test specimen (70:30 and 50:50). The pH value of the incubated PCL-ceramic-50:50 test specimen determined in the supernatant showed an alkaline pH of approximately 9.2. A comparison of these compositions revealed that the PLLA composites with ceramic parts of 30 wt% and 50 wt% are most suitable for a possible bone replacement material.

In the course of this work, PCL-nano-HAP composite powders with compositions of 70:30, 50:50 and 100:0 were also synthesised by a solid-in-oil-in-water solvent evaporation method. In this case, only hydroxyapatite nanoparticles (nano-HAP, 30 wt%, 50 wt% and 0 wt%) were used as inorganic component. The synthesis of this compounds was achieved with an average yield of 65%. Size determinations and thermal analyses (TG and DSC) complied with the requirements for a potential bone replacement material for additive manufacturing methods. However, the powder flowability tests gave positive results only for the composition with 30 wt% of nano-HAP. This led to the decision that this composite should be synthesised in higher quantities (500 g) to be used for an SLS process. An upscaling of the synthesis was successfully

achieved from 10 g to 30 g. Regarding sustainability and environmental friendliness, the synthesis was modified by removing the dichloromethane by the rotary evaporator and with the addition of the antifoam TEGO® Antifoam WM 20. The investigations of the sintered structures produced by the SLS process showed a partial sintering of the composite particles, but further optimization is necessary to achieve a completely satisfactory degree of sintering.

## 8. Literatur

- [1] O. Trentz, R. Zellweger, M. Amgwerd, G. Uhlschmid, *Unfallchirurg* **1997**, 100, 39-43.
- [2] M. Epple, *Biomaterialien und Biomineralisation*, Teubner-Verlag, Wiesbaden, **2003**.
- [3] A. Ogose, T. Hotta, H. Kawashima, N. Kondo, W. Gu, T. Kamura, N. Endo, *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* **2005**, 72B, 94-101.
- [4] K. L. Low, S. H. Tan, S. H. S. Zein, J. A. Roether, V. Mouriño, A. R. Boccaccini, *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* **2010**, 94B, 273-286.
- [5] R. A. Horowitz, Z. Mazor, C. Foitzik, H. Prasad, M. Rohrer, A. Palti, *Titanium* **2009**, 2-11.
- [6] C. Schiller, M. Epple, *Biomaterials* **2003**, 24, 2037-2043.
- [7] C. Schiller, *Dissertation*, Ruhr-Universität Bochum, **2003**.
- [8] H. Eufinger, A. R. M. Wittkamp, M. Wehmöller, F. W. Zonneveld, *J. Craniomaxillofac. Surg.* **1998**, 26, 373-378.
- [9] S. Singare, Q. Lian, W. Ping Wang, J. Wang, Y. Liu, D. Li, B. Lu, *Rapid Prototyping J.* **2009**, 15, 19-23.
- [10] V. Petrovic, J. R. Blasco, J. V. Haro, L. Portolés, *Intech Open Access Publisher*, **2012**.
- [11] J. M. Taboas, R. D. Maddox, P. H. Krebsbach, S. J. Hollister, *Biomaterials* **2003**, 24, 181-194.
- [12] K. H. Tan, C. K. Chua, K. F. Leong, C. M. Cheah, P. Cheang, M. S. Abu Bakar, S. W. Cha, *Biomaterials* **2003**, 24, 3115-3123.
- [13] J. M. Williams, A. Adewunmi, R. M. Schek, C. L. Flanagan, P. H. Krebsbach, S. E. Feinberg, S. J. Hollister, S. Das, *Biomaterials* **2005**, 26, 4817-4827.
- [14] S. A. Esenwein, S. Esenwein, C. H. Hartwig, G. Herr, G. Muhr, *Materialwiss. Werkstofftech.* **2004**, 35, 178-185.
- [15] S. V. Dorozhkin, M. Epple, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3260-3277.
- [16] C. Rentsch, B. Rentsch, D. Scharnweber, H. Zwipp, S. Rammelt, *Unfallchirurg* **2012**, 115, 938-949.
- [17] J. Osborn, *Schweiz. Monatsschr. Zahnmed.* **1979**, 89, 1138-1139.

- [18] E. Wintermantel, S.W. Ha, *Medizintechnik: Life Science Engineering*, 5 ed., Springer, Heidelberg, **2009**.
- [19] N. Adden, L. J. Gamble, D. G. Castner, A. Hoffmann, G. Gross, H. Menzel, *Langmuir* **2006**, 22, 8197-8204.
- [20] A. Nanci, J. D. Wuest, L. Peru, P. Brunet, V. Sharma, S. Zalzal, M. D. McKee, *J. Biomed. Mater. Res.* **1998**, 40, 324-335.
- [21] P. Bernstein, M. Bornhäuser, K.-P. Günther, M. Stiehler, *Orthopäde* **2009**, 38, 1029.
- [22] W. Clauss, C. Clauss, *Humanbiologie kompakt*, Spektrum, Heidelberg, **2009**.
- [23] K. Vereby, *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* **1943**, 69, 660-661.
- [24] E. Wintermantel, S.W. Ha, *Medizintechnik mit biokompatiblen Werkstoffen und Verfahren*, Springer, Heidelberg, **2002**.
- [25] D. Tadic, *Dissertation*, Ruhr-Universität Bochum, **2003**.
- [26] J. Jerosch, A. Bader, G. Uhr, *Knochen: Curasan-Taschenatlas spezial*, Georg Thieme Verlag, **2002**.
- [27] P. C. Heinrich, M. Müller, L. Graeve, *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*, Springer, Heidelberg, **2014**.
- [28] D. S. Yamashita, R. A. Dodds, *Curr. Pharm. Des.* **2000**, 6, 1-24.
- [29] R. Klink, H.C. Pape, A. Kurtz, S. Silbernagl, *Physiologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2009**.
- [30] C. Niedhart, A. Pingsmann, C. Jürgens, A. Marr, R. Blatt, F. U. Niethard, *Z. Orthop. Unfall.* **2003**, 141, 481-486.
- [31] O. Prymak, D. Bogdanski, M. Köller, S. A. Esenwein, G. Muhr, F. Beckmann, T. Donath, M. Assad, M. Epple, *Biomaterials* **2005**, 26, 5801-5807.
- [32] S. Koltzenburg, M. Maskos, O. Nuyken, *Polymere: Synthese, Eigenschaften und Anwendungen*, Springer, Heidelberg, **2014**.
- [33] S. Raab, A. M. Ahmed, J. W. Provan, *J. Biomed. Mat. Res.* **1982**, 16, 679-704.
- [34] S. B. Kim, Y. J. Kim, T. L. Yoon, S. A. Park, I. H. Cho, E. J. Kim, I. A. Kim, J.W. Shin, *Biomaterials* **2004**, 25, 5715-5723.
- [35] S. Shinzato, M. Kobayashi, W. F. Mousa, M. Kamimura, M. Neo, Y. Kitamura, T. Kokubo, T. Nakamura, *J. Biomed. Mat. Res.* **2000**, 51, 258-272.
- [36] S. J. Breusch, K.D. Kühn, *Orthopäde* **2003**, 32, 41-50.
- [37] K. S. Soppimath, T. M. Aminabhavi, A. R. Kulkarni, W. E. Rudzinski, *J. Controlled Release* **2001**, 70, 1-20.

- [38] A. Kumari, S. K. Yadav, S. C. Yadav, *Colloids Surf. B. Biointerfaces* **2010**, 75, 1-18.
- [39] D. Arcos, C. V. Ragel, M. Vallet-Regí, *Biomaterials* **2001**, 22, 701-708.
- [40] E. Riedel, *Allgemeine und anorganische Chemie*, 10. Aufl., Gruyter, Berlin, **2010**.
- [41] W. Suchanek, M. Yoshimura, *J. Mater. Res.* **1998**, 13, 94-117.
- [42] L. L. Hench, *J. Am. Ceram. Soc.* **1998**, 81, 1705-1728.
- [43] G. Dördelmann, D. Kozlova, S. Karczewski, R. Lizio, S. Knauer, M. Eppe, *J. Mater. Chem. B* **2014**, 2, 7250-7259.
- [44] G. Dördelmann, *Dissertation*, Universität Duisburg-Essen, **2015**.
- [45] P. Koutsoukos, Z. Amjad, M. B. Tomson, G. H. Nancollas, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1553-1557.
- [46] E. Fernandez, F. J. Gil, M. P. Ginebra, F. C. M. Driessens, J. A. Planell, S. M. Best, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **1999**, 10, 169-176.
- [47] E. Fernandez, F. J. Gil, M. P. Ginebra, F. C. M. Driessens, J. A. Planell, S. M. Best, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **1999**, 10, 177-183.
- [48] A. Hesse, D. Heimbach, *World J. Urol.* **1999**, 17, 308-315.
- [49] K. Kurashina, H. Kurita, M. Hirano, A. Kotani, C. P. Klein, K. de Groot, *Biomaterials* **1997**, 18, 539-543.
- [50] F. C. Driessens, M. G. Boltong, O. Bermúdez, J. A. Planell, M. P. Ginebra, E. Fernández, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **1994**, 5, 164-170.
- [51] P. M. Hoppenbrouwers, E. Groenendijk, N. Ramlochan Tewarie, F. C. Driessens, *J. Dent. Res.* **1988**, 67, 1254-1256.
- [52] W. Brown, N. Eidelman, B. Tomazic, *Adv. Dental Res.* **1987**, 1, 306-313.
- [53] J. D. Termine, E. D. Eanes, *Calcif. Tissue Res.* **1972**, 10, 171-197.
- [54] R. Z. LeGeros, *Z. Kardiol.* **2001**, 90, 116-124.
- [55] S. V. Dorozhkin, *J. Funct. Biomat.* **2010**, 1, 22.
- [56] J. C. Middleton, A. J. Tipton, *Biomaterials* **2000**, 21, 2335-2346.
- [57] A. Lendlein, D. Hofmann, N. Scharnagl, *Nachr. Chem.* **2011**, 59, 117-120.
- [58] S. Gogolewski, *Injury* **2000**, 31, D28-D32.
- [59] H. R. Kricheldorf, *Chemosphere* **2001**, 43, 49-54.
- [60] C. Scheiper, C. Woelper, D. Blaeser, J. Roll, S. Schulz, *Z. Naturforsch. B* **2014**, 69, 1365-1374.
- [61] F. v. Burkersroda, L. Schedl, A. Göpferich, *Biomaterials* **2002**, 23, 4221-4231.

- [62] S. Li, *J. Biomed. Mater. Res.*, **1999**, 48, 342-353.
- [63] D. Garlotta, *J. Polym. Environ.* **2001**, 9, 63-84.
- [64] S. I. Moon, Y. Kimura, *Polym. Int.* **2003**, 52, 299-303.
- [65] N. Narayanan, P. K. Roychoudhury, A. Srivastava, *Electron. J. Biotechnol.* **2004**, 7, 167-178.
- [66] A. P. Gupta, V. Kumar, *Eur. Polym. J.* **2007**, 43, 4053-4074.
- [67] T. Kawai, N. Rahman, G. Matsuba, K. Nishida, T. Kanaya, M. Nakano, H. Okamoto, J. Kawada, A. Usuki, N. Honma, K. Nakajima, M. Matsuda, *Macromolecules* **2007**, 40, 9463-9469.
- [68] S. Li, H. Garreau, M. Vert, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **1990**, 1, 198-206.
- [69] C. M. Thomas, J.-F. Lutz, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 9412-9414.
- [70] R. A. Alsaheb, A. Aladdin, N. Z. Othman, R. A. Malek, O. M. Leng, R. Aziz, H. A. El Enshasy, *J. Chem. Pharm. Res.* **2015**, 7, 51-63.
- [71] H. K. Makadia, S. J. Siegel, *Polymers* **2011**, 3, 1377-1397.
- [72] D. Katanec, B. Pavelić, Z. Ivasović, *Collegium antropologicum* **2004**, 28, 331-336.
- [73] B. D. Gogas, V. Farooq, Y. Onuma, P. W. Serruys, *Hellenic J. Cardiol.* **2012**, 53, 301-309.
- [74] H. Liu, E. B. Slamovich, T. J. Webster, *Int. J. Nanomed.* **2006**, 1, 541-545
- [75] G. G. Pitt, M. M. Gratzl, G. L. Kimmel, J. Surles, A. Sohindler, *Biomaterials* **1981**, 2, 215-220.
- [76] I. Engelberg, J. Kohn, *Biomaterials* **1991**, 12, 292-304.
- [77] Y. Cha, C. G. Pitt, *Biomaterials* **1990**, 11, 108-112.
- [78] K. A. Athanasiou, C. M. Agrawal, F. A. Barber, S. S. Burkhart, *Arthroscopy* **1998**, 14, 726-737.
- [79] W. Linhart, F. Peters, W. Lehmann, K. Schwarz, A. F. Schilling, M. Amling, J. M. Rueger, M. Eppler, *J. Biomed. Mat. Res.* **2001**, 54, 162-171.
- [80] J. E. Devin, M. A. Attawia, C. T. Laurencin, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **1996**, 7, 661-669.
- [81] N. Ignjatović, S. Tomić, M. Dakić, M. Miljković, M. Plavšić, D. Uskoković, *Biomaterials* **1999**, 20, 809-816.
- [82] V. Maquet, A. R. Boccaccini, L. Pravata, I. Notingher, R. Jérôme, *Biomaterials* **2004**, 25, 4185-4194.

- [83] C. Schiller, C. Rasche, M. Wehmöller, F. Beckmann, H. Eufinger, M. Epple, S. Weihe, *Biomaterials* **2004**, 25, 1239-1247.
- [84] S. van der Meer, J. De Wijn, J. Wolke, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **1996**, 7, 359-361.
- [85] Z. Hong, P. Zhang, C. He, X. Qiu, A. Liu, L. Chen, X. Chen, X. Jing, *Biomaterials* **2005**, 26, 6296-6304.
- [86] M. Kikuchi, Y. Suetsugu, J. Tanaka, M. Akao, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **1997**, 8, 361-364.
- [87] G. J. Lauth, J. Kowalczyk, *Einführung in die Physik und Chemie der Grenzflächen und Kolloid*, Springer, Heidelberg, **2016**.
- [88] G. Adam, P. Läger, G. Stark, *Physikalische Chemie und Biophysik*, Springer, Heidelberg, **2009**.
- [89] G. Lagaly, O. Schulz, R. Zimehl, *Dispersionen und Emulsionen: eine Einführung in die Kolloidik feinverteilter Stoffe einschließlich der Tonminerale*, Springer, Heidelberg, **2013**.
- [90] F. Vogel, *Chem. unserer Zeit* **1986**, 20, 156-164.
- [91] H. Lange, C. P. Kurzendörfer, *Fette, Seifen, Anstrichmittel* **1974**, 76, 120-126.
- [92] E. Ruckenstein, *Langmuir* **1996**, 12, 6351-6353.
- [93] S. U. Pickering, *J. Chem. Soc. Trans* **1907**, 91, 2001-2021.
- [94] Y. He, X. Yu, *Mater. Lett.* **2007**, 61, 2071-2074.
- [95] B. P. Binks, S. O. Lumsdon, *Langmuir* **2000**, 16, 8622-8631.
- [96] Q. Lan, C. Liu, F. Yang, S. Liu, J. Xu, D. Sun, *J. Colloid Interface Sci.* **2007**, 310, 260-269.
- [97] Y. Chevalier, M.A. Bolzinger, *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Aspects* **2013**, 439, 23-34.
- [98] C. Penz, *Dissertation*, Universität Duisburg-Essen, **2005**.
- [99] T. Tamura, Y. Takeuchi, Y. Kaneko, *J. Colloid Interface Sci.* **1998**, 206, 112-121.
- [100] S. Cosima, K. Regine von, *J. Phys.: Condens. Matter* **2003**, 15, 1197-1232.
- [101] N. Sandor, H. N. Stein, *J. Colloid Interface Sci.* **1993**, 161, 265-267.
- [102] N. D. Denkov, *Langmuir* **2004**, 20, 9463-9505.
- [103] H.D. Dörfler, *Grenzflächen und kolloid-disperse Systeme: Physik und Chemie*, Springer, Heidelberg, **2002**.



- [104] M. Kellermann, W. Bauer, A. Hirsch, B. Schade, K. Ludwig, C. Böttcher, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3019-3022.
- [105] P. P. von Weimarn, *Zeitschrift für Chemie und Industrie der Kolloide* **1909**, 5, 44-46.
- [106] D. Mahl, *Dissertation*, Universität Duisburg-Essen, **2011**.
- [107] P. Atkins, *Physikalische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
- [108] K. Jäckel, *Colloid. Polym. Sci.* **1964**, 197, 143-151.
- [109] Z. N. Series, *Benutzerhandbuch*, Malvern Instruments, **2004**.
- [110] H. Brodowsky, H. Strehlow, *Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie* **1959**, 63, 262-269.
- [111] C. Bellmann, *Chem. Ing. Tech.* **2003**, 75, 662-668.
- [112] J. Schwiertz, *Dissertation*, Universität Duisburg-Essen, **2008**.
- [113] P. D. Hofmann, T. Baumann, T. Bundschuh, F. von der Kammer, A. Leis, D. Schmitt, T. Schäfer, J. Thieme, P. D. Totsche, H. Zänker, *Grundwasser* **2003**, 8, 203-212.
- [114] M. Schmid, *Additive Fertigung mit Selektivem Lasersintern (SLS) : Prozess- und Werkstoffüberblick*, Springer, Heidelberg, **2015**.
- [115] E. Hofmann, K. Oettmeier, *Logistik & Fördertechnik* **2016**, 94, 46-47.
- [116] M. Schmid, A. Amado, K. Wegener, *J. Mater. Res.* **2014**, 29, 1824-1832.
- [117] I. Gibson, D. Shi, *Rapid Prototyping J.* **1997**, 3, 129-136.
- [118] K. V. Wong, A. Hernandez, *ISRN Mechanical Engineering* **2012**, 2012.
- [119] J.-P. Kruth, P. Mercelis, J. Van Vaerenbergh, L. Froyen, M. Rombouts, *Rapid Prototyping J.* **2005**, 11, 26-36.
- [120] E. Berry, J. M. Brown, M. Connell, C. M. Craven, N. D. Efford, A. Radjenovic, M. A. Smith, *Med. Eng. Phys.* **1997**, 19, 90-96.
- [121] J. T. Rimell, P. M. Marquis, *J. Biomed. Mat. Res.* **2000**, 53, 414-420.
- [122] F. E. Wiria, K. F. Leong, C. K. Chua, Y. Liu, *Acta Biomater.* **2007**, 3, 1-12.
- [123] L. E. Murr, S. M. Gaytan, D. A. Ramirez, E. Martinez, J. Hernandez, K. N. Amato, P. W. Shindo, F. R. Medina, R. B. Wicker, *J. Mat. Sci. Tech.* **2012**, 28, 1-14.
- [124] R. Jamieson, H. Hacker, *Rapid Prototyping J.* **1995**, 1, 4-12.
- [125] A. Amado, M. Schmid, G. Levy, K. Wegener, *Group* **2011**, 7, 12.
- [126] M. Schmid, *Selektives Lasersintern (SLS) mit Kunststoffen: Technologie, Prozesse und Werkstoffe*, Carl Hanser Verlag, München, **2015**.

- [127] T. Basché, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1805-1807.
- [128] D. A. Shoog, *Instrumentelle Analytik: Grundlagen-Geräte-Anwendungen*, Springer, Heidelberg, **1996**.
- [129] J. H. Skoog, S. Crouch, *Instrumentelle Analytik*, Springer, Heidelberg, **2013**.
- [130] R. Petschick, *Sediment. Schriftenr. Dtsch. Geol. Ges.* **2002**, 18, 99-118.
- [131] W. H. Bragg, W. L. Bragg, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1913**, 88, 428-438.
- [132] C. Beyer, J. Maasz, *Pharm. Unserer Zeit* **1987**, 16, 12-29.
- [133] D. C. Giancoli, *Physik, Lehr- und Übungsbuch*, Pearson Studium, München, **2009**.
- [134] P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, WILEY-VCH, Weinheim, **2013**.
- [135] P. Y. Bruice, *Organische Chemie: studieren kompakt*, Pearson Deutschland GmbH, München, **2011**.
- [136] M. S. Bernhard Welz, *Atomabsorptionsspektrometrie*, Wiley-VCH, Weinheim **1997**.
- [137] H.J. Andress, B. von Rückmann, R. Zwönitzer, S. Kahl, M. Ringling, G. Lob, *Unfallchirurg* **2001**, 104, 622-628.
- [138] A. H. Huggler, H. A. C. Jacob, A. Schreiber, *Arch. Orthop. Trauma. surg.* **1978**, 92, 261-272.
- [139] L. Brancheriau, H. Bailleres, D. Guitard, *Wood Sci. Technol.* **2002**, 36, 367-383.
- [140] C. Wischke, S. P. Schwendeman, *Int. J. Pharm.* **2008**, 364, 298-327.
- [141] A. Schüssele, A. Bauer-Brandl, *Int. J. Pharm.* **2003**, 257, 301-304.
- [142] H. Maeda, M. Okada, S. Fujii, Y. Nakamura, T. Furuzono, *Langmuir* **2010**, 26, 13727-13731.
- [143] H. N. Joensson, H. Andersson Svahn, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 12342-12359.
- [144] S. Fujii, M. Okada, H. Sawa, T. Furuzono, Y. Nakamura, *Langmuir* **2009**, 25, 9759-9766.
- [145] K. Köhler, H. P. Schuchmann, *Chem. Ing. Tech.* **2012**, 84, 1538-1544.
- [146] R. Rojas-Reyna, S. Schwarz, G. Petzold, G. Heinrich, *Chem. Ing. Tech.* **2010**, 82, 657-665.
- [147] C. Liu, Y. Jia, A. He, *Int. J. Polym. Sci.* **2013**, 2013, 6.
- [148] K. L. Gerlach, *Mund Kiefer GesichtsChir.* **2013**, 4, 91-102.
- [149] J. F. Mano, J. L. Gómez Ribelles, N. M. Alves, M. Salmerón Sanchez, *Polymer* **2005**, 46, 8258-8265.
- [150] S. Sosnowski, *Polymer* **2001**, 42, 637-643.

- [151] T.W. Chung, Y.Y. Huang, Y.Z. Liu, *Int. J. Pharm.* **2001**, 212, 161-169.
- [152] P. Mróz, S. Białas, M. Mucha, H. Kaczmarek, *Thermochim. Acta* **2013**, 573, 186-192.
- [153] I. Kim, A. J. Worthen, K. P. Johnston, D. A. DiCarlo, C. Huh, *J. Nanopart. Res.* **2016**, 18, 1-12.
- [154] J. Wei, Q. Z. Chen, M. M. Stevens, J. A. Roether, A. R. Boccaccini, *Mater. Sci. Eng., C* **2008**, 28, 1-10.
- [155] L. Bouapao, H. Tsuji, K. Tashiro, J. Zhang, M. Hanesaka, *Polymer* **2009**, 50, 4007-4017.
- [156] T. A. Engels, S. H. Söntjens, T. H. Smit, L. E. Govaert, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2010**, 21, 89-97.
- [157] J. Dong, B. Wang, Z. Xiong, W. Bai, C. Xiong, *Cryst. Res. Technol.* **2014**, 49, 521-531.
- [158] N. Zhao, L. Wang, D. Huang, T. Zhang, L. Zhang, C. Xiong, *Cryst. Res. Technol.* **2010**, 45, 275-280.
- [159] F. T. Meng, G. H. Ma, W. Qiu, Z. G. Su, *J. Controlled Release* **2003**, 91, 407-416.
- [160] H. Sah, *J. Controlled Release* **1997**, 47, 233-245.
- [161] D. Moinard-Chécot, Y. Chevalier, S. Briançon, L. Beney, H. Fessi, *J. Colloid Interface Sci.* **2008**, 317, 458-468.
- [162] W. H. Hoidy, E. A. J. Al-Mulla, K. W. Al-Janabi, *J. Polym. Environ.* **2010**, 18, 608-616.
- [163] M. Unger, C. Vogel, H. W. Siesler, *Appl. Spectrosc.* **2010**, 64, 805-809.
- [164] D. Cohn, A. Hotovely Salomon, *Biomaterials* **2005**, 26, 2297-2305.
- [165] L. Cheng, L. Lei, S. Guo, *Int. J. Pharm.* **2010**, 387, 129-138.
- [166] P. Moroucoa, S. Biscaia, T. Viana, M. Francoa, C. Malca, A. Mateus, C. Moura, F. Ferreira, G. Mitchell, N. Alves, *Biomed. Res. Int.* **2016**, 2016.
- [167] Y. Shikinami, M. Okuno, *Biomaterials* **1999**, 20, 859-877.
- [168] H. Y. Mi, X. Jing, J. Peng, M. R. Salick, X. F. Peng, L. S. Turng, *Cellulose* **2014**, 21, 2727-2741.
- [169] H. Effenberger, *Monatshefte für Chemie* **1981**, 112, 899-909.
- [170] H. D. Lutz, *Spectrochim. Acta, Pt. A: Mol. Spectrosc.* **1968**, 24, 2107-2113.
- [171] M. Khorasani, H. Mirzadeh, Z. Kermani, *Appl. Surf. Sci.* **2005**, 242, 339-345.
- [172] D. Cai, A. Neyer, R. Kuckuk, H. M. Heise, *J. Mol. Struct.* **2010**, 976, 274-281.

- [173] N. M. Flichy, S. G. Kazarian, C. J. Lawrence, B. J. Briscoe, *J. Phys. Chem. B* **2002**, 106, 754-759.
- [174] X. Chen, J. A. Gardella, P. L. Kumler, *Macromolecules* **1992**, 25, 6621-6630.
- [175] T. Elzein, M. Nasser-Eddine, C. Delaite, S. Bistac, P. Dumas, *J. Colloid Interface Sci.* **2004**, 273, 381-387.
- [176] S. Chakraborty, S. Bag, S. Pal, A. K. Mukherjee, *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, 39, 385-390.
- [177] N. Pleshko, A. Boskey, R. Mendelsohn, *Biophys. J.* **1991**, 60, 786.
- [178] T. Ishikawa, A. Teramachi, H. Tanaka, A. Yasukawa, K. Kandori, *Langmuir* **2000**, 16, 10221-10226.
- [179] G. Balasundaram, T. J. Webster, *Macromol. Biosci.* **2007**, 7, 635-642.
- [180] E. O. Olakanmi, *J. Mater. Process. Technol.* **2013**, 213, 1387-1405.
- [181] K. Osakada, M. Shiomi, *Int. J. Mach. Tools Manuf.* **2006**, 46, 1188-1193.
- [182] E. Emery, J. Oliver, T. Pugsley, J. Sharma, J. Zhou, *Powder Technol.* **2009**, 189, 409-415.
- [183] K. Madhavan Nampoothiri, N. R. Nair, R. P. John, *Bioresource Technol.* **2010**, 101, 8493-8501.
- [184] S. Weiner, H. D. Wagner, *Annu. Rev. Mater. Sci.* **1998**, 28, 271.
- [185] G. Jin, Y. Li, M. P. Prabhakaran, W. Tian, S. Ramakrishna, *J. Bioact. Compat. Polym.* **2014**, 29, 628-645.
- [186] M. Ratzenhofer, A. Propst, *Virchows Arch.* **1956**, 328, 624-634.
- [187] B. Klosterhalfen, U. Klinge, B. Hermanns, V. Schumpelick, *Chirurg*, 71, 43-51.
- [188] S. Weihe, C. Rasche, C. Schiller, M. Wehmöller, R. Böckmann, H. Eufinger, M. Epple, *Materialwiss. Werkstofftech.* **2004**, 35, 224-228.
- [189] M. Chasin, A. Domb, E. Ron, E. Mathiowitz, R. Langer, K. Leong, C. Laurencin, H. Brem, S. Grossman, *Biodegradable polymers as drug delivery systems* **1990**, 45, 43-70.
- [190] E. J. Lee, D. K. Kweon, B. K. Koh, S. T. Lim, *J. Appl. Polym. Sci.* **2004**, 92, 861-866.
- [191] H. Tsuji, *Polymer* **2002**, 43, 1789-1796.
- [192] Y. Lei, B. Rai, K. H. Ho, S. H. Teoh, *Mater. Sci. Eng., C* **2007**, 27, 293-298.
- [193] M. Taylor, A. Daniels, K. Andriano, J. Heller, *J. Appl. Biomater.* **1994**, 5, 151-157.
- [194] S. Ban, S. Maruno, *Biomaterials* **1998**, 19, 1245-1253.

- [195] P. Li, K. Nakanishi, T. Kokubo, K. de Groot, *Biomaterials* **1993**, 14, 963-968.
- [196] F. Barrere, P. Layrolle, C. A. van Blitterswijk, K. de Groot, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2001**, 12, 529-534.
- [197] S. V. Dorozhkin, M. Epple, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3260-3277.
- [198] H. Zhang, K. Zhou, Z. Li, S. Huang, *J. Phys. Chem. Solids* **2009**, 70, 243-248.
- [199] A. L. Boskey, A. S. Posner, *J. Phys. Chem.* **1973**, 77, 2313-2317.
- [200] K. S. Bimal, D. Apurba, B. Pintu, R. P. Arup, *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2016**, 49, 145304-145319
- [201] J. D. Termine, R. A. Peckauskas, A. S. Posner, *Arch. Biochem. Biophys.* **1970**, 140, 318-325.
- [202] F. Peters, *Dissertation*, Universität Hamburg, **2001**.
- [203] Y. Song, P. G. Weidler, U. Berg, R. Nüesch, D. Donnert, *Chemosphere* **2006**, 63, 236-243.
- [204] J. W. Lee, J. A. Gardella, *Anal. Bioanal. Chem.* **2002**, 373, 526-537.
- [205] Ö. H. Andersson, I. Kangasniemi, *J. Biomed. Mat. Res.* **1991**, 25, 1019-1030.
- [206] J. C. Nelson, S. Xue, J. W. Barlow, J. J. Beaman, H. L. Marcus, D. L. Bourell, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1993**, 32, 2305-2317.
- [207] A. Wegner, *Dissertation*, Universität Duisburg-Essen, **2015**.
- [208] W. Meiners, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1999**.
- [209] T. L. Starr, T. J. Gornet, J. S. Usher, *Rapid Prototyping J.* **2011**, 17, 418-423.
- [210] W. Kaddar, *Dissertation*, Universität Duisburg-Essen, **2010**.
- [211] W. Y. Zhou, S. H. Lee, M. Wang, W. L. Cheung, W. Y. Ip, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2008**, 19, 2535-2540.
- [212] M. Lindner, S. Hoeges, W. Meiners, K. Wissenbach, R. Smeets, R. Telle, R. Poprawe, H. Fischer, *Journal of Biomedical Materials Research Part A* **2011**, 97A, 466-471.
- [213] R. L. Simpson, F. E. Wiria, A. A. Amis, C. K. Chua, K. F. Leong, U. N. Hansen, M. Chandrasekaran, M. W. Lee, *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* **2008**, 84B, 17-25.

## 9. Anhang

### 9.1 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAS	Atomabsorptionsspektroskopie
ACP	Amorphes Calciumphosphat
AM	<i>Additive Manufacturing</i>
ATPase	<i>Adenosintriphosphatasen</i>
BMP	<i>Bone morphogenetic protein</i>
Ca	Calcium
CaO	Calciumoxid
CathK	<i>cathepsin K</i>
CDHA	Calcium-defizitärer Hydroxylapatit
DAPI	4',6-Diamidin-2-phenylindol
DCPA	Dicalciumphosphat-Anhydrit
DCPD	Dicalciumphosphat-Dihydrat
DLVO	Derjagin, Landau, Verwey und Overbeek
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	<i>Desoxyribonucleic acid</i>
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
E-Modul	Elastizitätsmodul
EDX	<i>energy dispersive X-ray spectroscopy</i>
FCS	<i>fetal calf serum</i>
FDM	<i>fused deposition modeling</i>
ICDD	<i>International Centre for Diffraction Data</i>
IR	Infrarot

<b>HAP</b>	Hydroxylapatit
<b>HDPE</b>	<i>high density polyethylene</i>
<b>MMP9</b>	Matrix Metallproteinnase-9
<b>MCPA</b>	Monocalciumphosphat-Anhydrit
<b>MCPM</b>	Monocalciumphosphat-Monohydrat
<b><math>\alpha</math>-MEM</b>	<i>Minimum Essential Medium Eagle</i>
<b>MTT</b>	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazoliumbromid
<b>NaF</b>	Natriumfluorid
<b>NaN<sub>3</sub></b>	Natriumazid
<b>nano</b>	Nanopartikulär
<b>NiTi</b>	Nickel-Titan-Legierung
<b>OCP</b>	Octacalciumphosphat
<b>O/W</b>	Öl-in-Wasser
<b>PBS</b>	<i>Phosphate buffered saline</i>
<b>PCL</b>	Poly- $\epsilon$ -caprolacton
<b>PDMS</b>	Polydimethylsiloxan
<b>PE</b>	Polyethylen
<b>PEI</b>	Polyethylenimin
<b>PDLLA</b>	Poly( <i>D,L</i> -lactid)
<b>PLLA</b>	Poly( <i>L</i> -lactid)
<b>PLLCL</b>	Poly( <i>L</i> -lactid-co-caprolacton)
<b>PLLGA</b>	Poly( <i>L</i> -lactide-co-glycolid)
<b>PLDLLA</b>	Poly( <i>L</i> -lactid-co- <i>D,L</i> -lactid)
<b>PLGA</b>	<i>Poly(lactid-co-glycolid)</i>
<b>PMMA</b>	Polymethylmethacrylat
<b>PTFE</b>	Polytetrafluorethylen
<b>PVA</b>	Polyvinylalkohol

<b>PXRD</b>	<i>Powder X-ray diffraction</i>
<b>REM</b>	Rasterelektronenmikroskopie
<b>siRNA</b>	<i>Small interfering RNA</i>
<b>SL(A)</b>	<i>stereolithography</i>
<b>SLM</b>	<i>selective laser melting</i>
<b>SLS</b>	<i>selective laser sintering</i>
<b>S/O</b>	Feststoff-in-Öl
<b>S/O/W</b>	Feststoff-in-Öl-in-Wasser
<b><math>\alpha</math>-TCP</b>	$\alpha$ -Tricalciumphosphat
<b><math>\beta</math>-TCP</b>	$\beta$ -Tricalciumphosphat
<b>TG</b>	Thermogravimetrie
<b>TTCP</b>	Tetracalciumphosphat
<b>UV</b>	Ultra-violett
<b>W/O</b>	Wasser-in-Öl
<b>W/O/W</b>	Wasser-in-Öl-in-Wasser
<b>XRD</b>	<i>X-ray diffraction</i>
<b>3D</b>	3-Dimensional
<b>3D-P</b>	<i>3D-printing, binder jetting</i>



## 9.2 Verwendete Chemikalien

Chemikalie	Hersteller	Information
Calcit-Nanopartikel	Schaefer-Kalk	
DAPI	Invitrogen	
Dichlormethan	VWR	
Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat	Sigma-Aldrich	
DMSO	Roth	
Ethylacetat	Bernd-Kraft	
FCS	Life Technologies	
Hydroxylapatit-Nanopartikel	Sigma-Aldrich	BET < 200 nm
Kaliumdihydrogenphosphat	Sigma-Aldrich	
<i>Minimum Essential Medium</i> $\alpha$ ( $\alpha$ -MEM)	Life Technologies	
MTT	Life Technologies	
Natriumazid	Sigma-Aldrich	
Paraformaldehyd	Merck	
PBS	Life Technologies	
Poly( <i>D,L</i> -lactid)	Evonik Industries AG	
Poly( <i>L</i> -lactid)	Evonik Industries AG	
Poly( <i>L</i> -lactid-co- <i>D,L</i> -lactid)	Evonik Industries AG	
Poly( <i>L</i> -lactid-co-glycolid)	Evonik Industries AG	
Poly( <i>L</i> -lactid-co- $\epsilon$ -caprolacton)	Evonik Industries AG	
Poly- $\epsilon$ -caprolacton	Evonik Industries AG	
Poly- $\epsilon$ -caprolacton	Sigma-Aldrich	Mw = 80 000 g mol <sup>-1</sup>
Polyvinylalkohol	Sigma-Aldrich	Mw = 30.000 – 70.000 g mol <sup>-1</sup>
TEGO® Antifoam WM 20	Evonik Industries AG	

### 9.3 Publikationsliste

#### Sonstige Publikationen, zitierfähige Abstracts

- J. Nelsen, G. Dördelmann, M. Eppele, „*Polymer-Keramik-Kompositmaterialien für den Knochenersatz durch generative Fertigungsmethoden*“, BioNanoMaterials 17 (S1), **2016**, 74.
- C. Hadjicharalampous, M. Chatzinikolaidou, D. Kozlova, J. Nelsen, V. Sokolova, M. Eppele, „*The effect of CaP/PEI/DNA-BMP-7/SiO<sub>2</sub>-SH nanoparticles on the differentiation of MC3T3 cells*“, BioNanoMaterials 15 (S1), **2014**, 78.

#### Wissenschaftliche Präsentationen (Vortrag oder Poster)

- J. Nelsen, G. Dördelmann, M. Eppele, *Polymer-Keramik-Kompositmaterialien für den Knochenersatz durch generative Fertigungsmethoden*, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomaterialien, Aachen, **2016** (Vortrag, „Outstanding Oral Presentation Award“).
- J. Nelsen, G. Dördelmann, R. Lizio, R. Gentsch, H. Patel, T. Washington, M. Eppele, *Synthesis of polylactide-ceramic microparticles as potential bone substitution material for selective laser melting (SLM)*, The Materials-Chain: From Discovery To Production, Bochum, **2016** (Poster).
- J. Nelsen, Ein Polylactid-Keramik-Kompositmaterial für den Knochenersatz durch Selektiv Laser Melting, DAdorW-Nachwuchsakademie 2016, Burghausen, **2016** (Vortrag).
- J. Nelsen, G. Dördelmann, R. Lizio, R. Gentsch, H. Patel, T. Washington, M. Eppele, *Polylactide-ceramic microparticles for 3D printing of individual biodegradable implants*, 1<sup>st</sup> International Conference on 3D Printing in Medicine, Mainz, **2016** (Poster).

- J. Nelsen, G. Dördelmann, R. Lizio, R. Gentsch, H. Patel, T. Washington, M. Eppe, *Preparation of polylactide-ceramic microparticles for individual biodegradable implants by selective laser melting (SLM)*, 1<sup>st</sup> YRA MedTech Symposium, Duisburg, **2016** (Poster).
- J. Nelsen, G. Dördelmann, D. Kozlova, S. Karczewski, R. Lizio, S. Grimm, J. Mueller-Albers, S. Knauer, M. Eppe, The increase of the encapsulation efficiency of hydrophilic drugs (nucleic acids, proteins) into poly(D,L-lactide-co-glycolide acid) nanoparticles by calcium phosphate, **2015** (Vortrag).
- C. Hadjicharalampous, M. Chatzinikolaidou, D. Kozlova, J. Nelsen, V. Sokolova, M. Eppe, The effect of CaP/PEI/DNA-BMP-7/SiO<sub>2</sub>-SH nanoparticles on MC3T3 cells, *Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomaterialien*, Dresden, **2014** (Poster).

### 9.4 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

## 10. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit mit dem Titel

**„Kompositmaterialien aus biodegradierbaren Polymeren und  
keramischen Nanopartikeln für die additive Fertigung“**

selbst verfasst und keine außer den angegebenen Hilfsmitteln und Quellen verwendet zu haben.

Zudem erkläre ich, dass ich die Arbeit in dieser oder ähnlicher Form bei keiner anderen Fakultät eingereicht habe.

Mönchengladbach, im Februar 2017

---

Jens Nelsen